ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)

ТОМ 18
№ 2

# ОНКОУРОЛОГИЯ

# CANCER UROLOGY

2022

Прогностическое значение сывороточной и тканевой экспрессии PD-1/PD-L1 у больных раком почки

Возможности таргетной биопсии предстательной железы для определения показаний к фокальной терапии

Робот-ассистированная радикальная цистэктомия: интра- и периоперационные осложнения

## XVII КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
Санкт-Петербург, 29–30 сентября 2022 г.

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

Журнал «Онкоурология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI), CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.

ROOU
Российское общество онкоурологов
www.roou.ru

www.oncourology.abvpress.ru

# ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

*Главная задача журнала «Онкоурология» – публиковать современную информацию о научных клинических исследованиях, диагностике, лечении онкоурологических заболеваний.*

*Цель издания – информировать специалистов по онкоурологии о достижениях в этой области, формировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода в терапии, объединяя, кроме урологов, врачей различных специальностей (радиологов, педиатров, химиотерапевтов и др.), способствовать повышению эффективности лечения пациентов с онкоурологическими нарушениями.*

2 ТОМ 18 ’22

ОСНОВАН В 2005 Г.

**Учредитель:**
ООО «ИД «АБВ-пресс»

**Адрес редакции:**
115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

**Статьи направлять по адресу:** 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 проф. Б.П. Матвееву
e-mail: roou@roou.ru

*Выпускающий редактор* **Н.В. Жукова**

*Координатор* **А.А. Киричек**
**akirdoctor@gmail.com**
*Корректор* **Е.С. Самойлова**
*Дизайн* **Е.В. Степанова**
*Верстка* **Е.В. Степанова**

*Служба подписки и распространения*
**И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19, base@abvpress.ru**

*Руководитель проекта* **А.И. Беликова**
**belikova@abvpress.ru**

*Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-36986 от 21 июля 2009 г.*

**При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Онкоурология» обязательна.**

**Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.**

**В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.**

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)

Онкоурология. 2022.
Том 18. № 2. 1–228

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42169
Отпечатано в типографии ООО «Мэйл Технолоджи». 105082, Москва, Переведеновский пер., 13, стр. 16.
Тираж 4000 экз. Бесплатно.

**www.oncourology.abvpress.ru**

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Матвеев Борис Павлович,** *д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Аляев Юрий Геннадьевич**, *член-корр. РАН, д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)*

**Карякин Олег Борисович**, *д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)*

**Лоран Олег Борисович**, *академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)*

**Русаков Игорь Георгиевич**, *д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)*

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

**Алексеев Борис Яковлевич**, *д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии Московского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» (Москва, Россия)*

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Велиев Евгений Ибадович**, *д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий урологическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)*

**Винаров Андрей Зиновьевич**, *д.м.н., профессор кафедры урологии, заместитель директора по научной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)*

**Говоров Александр Викторович**, *д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)*

**Даренков Сергей Петрович**, *д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-уролог ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)*

**Зырянов Александр Владимирович**, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)*

**Каприн Андрей Дмитриевич**, *академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)*

**Карлов Петр Александрович**, *д.м.н., заведующий отделением онкоурологии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)*

**Коган Михаил Иосифович**, *д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НИИ урологии и нефрологии», заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)*

**Магер Владимир Остапович**, *к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия)*

**Матвеев Всеволод Борисович,** *член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член группы EAU по написанию рекомендаций по лечению рака простаты, Президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления и заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

**Моисеенко Владимир Михайлович**, *д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)*

**Перлин Дмитрий Владиславович**, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (Волгоград, Россия)*

**Петров Сергей Борисович**, *д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий урологической клиникой ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург, Россия)*

**Понукалин Андрей Николаевич**, *к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)*
**Тюляндин Сергей Алексеевич**, *д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*
**Фигурин Константин Михайлович**, *д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*
**Хризман Юрий Нусинович**, *к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (Уфа, Россия)*
**Шаплыгин Леонид Васильевич**, *д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», онкоуролог, заслуженный врач РФ (Москва, Россия)*

**ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ**

**Довбыш Михаил Афанасьевич,** *д.м.н., профессор кафедры урологии Запорожского государственного медицинского университета, КУ «Запорожская городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи» (Запорожье, Украина)*
**Моно Пьер,** *профессор Университета Гренобля им. Ж. Фурье (Франция), руководитель отдела онкоурологии и роботической хирургии Европейского медицинского центра (Москва, Россия)*
**Суконко Олег Григорьевич**, *д.м.н., профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь)*
**Юнкер Керстин,** *профессор, руководитель отделения клинических и экспериментальных исследований при Университетской клинике федеральной земли Саар (Хомбург, Германия), председатель секции научно-экспериментальных исследований при EAU (ESUR)*

**РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР**

**Камолов Баходур Шарифович**, *к.м.н., президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», исполнительный директор Российского общества онкоурологов, директор по развитию Ассоциации онкологов России (Москва, Россия)*

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Браузи Маурицио**, *профессор, заведующий кафедрой урологии Гериатрического медицинского университета (Италия)*
**Гринберг Ричард**, *профессор, заведующий кафедрой онкоурологии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)*
**Карпухин Александр Васильевич**, *д.б.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)*
**Комяков Борис Кириллович**, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)*
**Кутиков Александр**, *д.м.н., ассистент кафедры онкохирургии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)*
**Мартов Алексей Георгиевич**, *д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий отделением урологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)*
**Носов Дмитрий Александрович**, *д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)*
**Перлин Дмитрий Владиславович**, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (Волгоград, Россия)*
**Савёлов Никита Александрович**, *врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)*
**Ситдыкова Марина Эдуардовна**, *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)*
**Стилиди Иван Сократович,** *академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)*
**Ткачёв Сергей Иванович**, *д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*
**Фридман Эдди**, *заведующий службой морфологической диагностики в урологии, отделение патоморфологии, Медицинский центр им. Хаима Шиба (Рамат-Ган, Израиль)*
**Хайденрайх Аксель**, *профессор, директор урологической клиники и поликлиники, Центр обучения/сертификации специалистов при Европейском совете по урологии (Аахен, Германия)*

THE JOURNAL OF THE ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION "RUSSIAN SOCIETY OF UROLOGIC ONCOLOGISTS"

The journal "Cancer Urology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI), CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

ROOU
Russian Association of Oncological Urology
www.roou.ru

www.oncourology.abvpress.ru

# CANCER UROLOGY

QUARTERLY SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

*The main objective of the journal "Cancer urology" is publishing up-to-date information about scientific clinical researches, diagnostics, treatment of oncologic urological diseases.*

*The aim of the edition is to inform the experts on oncologic urology about achievements in this area, to build understanding of the necessary integrated interdisciplinary approach in therapy, alongside with urologists, combining efforts of doctors of various specialties (cardiologists, pediatricians, chemotherapeutists et al.), to contribute to raising the effectiveness of oncologic patients' treatment.*

2 VOL. 18 '22

FOUNDED IN 2005

**Founder:**
PH "ABV-Press"

**Editorial Office:**
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoe Shosse,
Build. 15, Moscow 115478.
Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
**www.abvpress.ru**

Articles should be sent
to the private box 35,
24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478
or e-mail: roou@roou.ru

*Managing Editor* **N.V. Zhukova**
*Coordinating Editor* **A.A. Kirichek**
**akirdoctor@gmail.com**
*Proofreader* **E.S. Samoylova**

*Designer* **E.V. Stepanova**
*Maker-up* **E.V. Stepanova**

*Subscription & Distribution Service*
**I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,**
**base@abvpress.ru**

*Project Manager* **A.I. Belikova**
**belikova@abvpress.ru**

*The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (ПИ No.ФС 77–36986 dated 21 July 2009).*
**If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Onkourologiya". The editorial board is not responsible for advertising content. The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.**

ISSN (Print) 1727-9776
ISSN (Online) 1996-1812

Cancer urology. 2022.
Vol. 18. No 2. 1–228
© PH "ABV-Press", 2022
Pressa Rossii catalogue index: 42169

Printed at the Mail Technology Ltd,
13 Perevedenovsky lane, build. 16,
Moscow 105082.
4000 copies. Free distribution.

**www. oncourology.abvpress.ru**

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Matveev Boris P.**, *MD, PhD, Professor and Leading Researcher of the Oncourology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)*

**DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF**

**Alyaev Yuriy G.**, *Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)*

**Karyakin Oleg B.**, *MD, PhD, Professor and Head of the Division for Radiation and Surgical Treatment of Urologic Diseases with a Group of Prostate Cancer Brachytherapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russian Federation)*

**Loran Oleg B.**, *Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)*

**Rusakov Igor G.**, *MD, PhD, Professor and Deputy Chief Medical Officer (Oncology), D.D. Pletnev City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation)*

**EXECUTIVE EDITOR**

**Alekseev Boris Y.**, *MD, PhD, Professor and Head of Oncourology Training Course at the Urology Department, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Director for Scientific Affairs, National Medical Research Radiological Center (Moscow, Russian Federation)*

**EDITORIAL BOARD**

**Veliev Evgeny I.**, *MD, PhD, Professor of the Department of Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Urology, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation)*

**Vinarov Andrey Z.**, *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)*

**Govorov Aleksander V.**, *MD, PhD, Professor of the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russian Federation)*

**Darenkov Sergey P.**, *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Peoples' Friendship University of Russia; Urologist, City Clinical Hospital One (Moscow, Russian Federation)*

**Zyryanov Aleksander V.**, *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Ural State Medical University (Tyumen', Russian Federation)*

**Kaprin Andrey D.**, *Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology with the Course of Oncourology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Director General, National Medical Research Radiological Center, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)*

**Karlov Petr A.**, *MD, PhD, Head of the Division of Oncourology, Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary (Saint Petersburg, Russian Federation)*

**Kogan Mikhail I.**, *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology Andrology, Rostov State Medical University; Director, Science & Research Institute of Urology and Nephrology (Rostov-on-Don, Russian Federation)*

**Mager Vladimir O.**, *MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia)*

**Matveev Vsevolod B.**, *Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Member of the EAU Group on Guidelines on Treatment of Prostate Cancer, President of the Russian Association of Oncological Urology, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)*

**Moiseenko Vladimir M.**, *MD, PhD, Professor and Director, Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) (Saint Petersburg, Russian Federation)*

**Perlin Dmitriy V.**, *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russian Federation)*

**Petrov Sergey B.**, *MD, PhD, Professor and Principal Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of Urology Clinic, A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Russian Emergency Situations Ministry (Saint Petersburg, Russian Federation)*

**Ponukalin Andrey N.**, *MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russian Federation)*

**Tjulandin Sergey A.**, *MD, PhD, Professor and Head of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)*

**Figurin Konstantin M.**, *MD, PhD, Professor and Leading Researcher of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)*

**Khrizman Yuriy N.**, *MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, Republican Clinical Oncology Dispensary (Ufa, Russian Federation)*

**Shaplygin Leonid V.**, *MD, PhD, Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncourology, Peoples' Friendship University of Russia, oncological urologist, Honored Doctor of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)*

**FOREIGN MEMBERS**

**Dovbysh Mikhail A.,** *MD, PhD, Professor of the Department of Urology, Zaporozhye State Medical University, Zaporizhia City Clinical Hospital of Emergency Medical Care (Zaporizhzhya, Ukraine)*

**Monod Pierre,** *MD, PhD, J. Fourier Grenoble University (France), Director Division of Urologic Oncology and Robotic Surgery, European Medical Center (Moscow, Russian Federation)*

**Sukonko Oleg G.**, *MD, PhD, Professor and Director of Republican Applied Research Center of Oncology and Medical Radiology n.a. N.N. Alexandrov (Republic of Belarus)*

**Junker Kerstin,** *MD, Professor, Chief , Department of clinical and experimental research at Clinic of Urology of Saarland University Medical Center (Homburg, Germany), Chair EAU Section of Urological Research (ESUR)*

**EDITORIAL COORDINATOR**

**Bakhodur Kamolov Sh.,** *MD, PhD, President of the Foundation for Supporting Cancer Organizations "Together Against Cancer", Executive Director of Russian Society of Urologic Oncologists, Development Director of the Russian Association of Oncologists of Russia (Moscow, Russian Federation)*

**EDITORIAL COUNCIL**

**Brausi Mauricio**, *Professor, and Chairman of Urology, Modena, Italy (Italy)*

**Greenberg Richard**, *Professor, MD, Chief, Urologic Oncology at Fox Chase Cancer Center Greater Philadelphia Area (USA)*

**Karpukhin Alexander V.**, *PhD (Biol), Professor and Head of Laboratory for the Molecular Genetics of Complex Inherited Diseases, Research Center for Medical Genetics (Moscow, Russian Federation)*

**Komyakov Boris K.**, *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.I. Mechnikov North Western State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)*

**Kutikov Alexander**, *MD, Assistant Prof. of Urologic Oncology, Department of Surgical Oncology, Fox Chase Cancer Center (Philadelphia, USA)*

**Martov Alexey G.**, *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Institute of Advanced Training, Federal Biomedical Agency; Professor at the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Division of Urology, City Clinical Hospital FiftySeven (Moscow, Russian Federation)*

**Nosov Dmitri A.**, *MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology of the Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)*

**Perlin Dmitriy V.**, *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University; Head Medical Officer, Volgograd Regional Uronephrology Center (Volgograd, Russian Federation)*

**Savelov Nikita A.**, *MD, Pathologist, Department of Pathology, Moscow City Oncological Hospital SixtyTwo (Moscow, Russian Federation)*

**Sitdykova Marina E.**, *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Kazan State Medical University (Kazan, Russian Federation)*

**Stilidi Ivan S.,** *Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Director of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)*

**Tkachev Sergey I.**, *MD, PhD, Professor and Head of the Department of Radiotherapy N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)*

**Fridman Eddie,** *MD, Head of UroPathology Service, Department of Pathology, The Chaim Sheba Medical Center, TelHashomer (RamatGan, Israel)*

**Heidenreich Axel,** *MD, Professor, Direktor der Klinik und Poliklinik f r Urologie, European Board of Urology Certified Training Centre (Aachen, Germany)*

# СОДЕРЖАНИЕ

**Благодарность рецензентам** . . . . . 16

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

### Рак почки

*О.В. Ковалева, А.Н. Грачев, Э.И. Макарова, С.Д. Бежанова, И.С. Стилиди, В.Б. Матвеев, Н.Е. Кушлинский*
**Прогностическая значимость sPD-1/sPD-L1 при раке почки в зависимости от фенотипа опухолевых и стромальных клеток** . . . . . 17

*В.М. Мерабишвили, А.К. Носов*
**Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (медиана выживаемости, кумулятивная выживаемость и выживаемость больных с учетом стадии заболевания). Популяционное исследование на уровне федерального округа. Часть 2** . . . . . 29

*R. Motzer, C. Porta, B. Alekseev, S.Y. Rha, T.K. Choueiri, M.J. Mendez-Vidal, S.H. Hong, A. Kapoor, J.C. Goh, M. Eto, L. Bennett, J. Wang, J.J. Pan, T.L. Saretsky, R.F. Perini, C.S. He, K. Mody, D. Cella*
**Показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком при лечении ленватинибом в комбинации с пембролизумабом или эверолимусом по сравнению с монотерапией сунитинибом (CLEAR): рандомизированное клиническое исследование III фазы** . . . . . 39

### Рак предстательной железы

*И.А. Абоян, Е.Н. Федотова, С.И. Лемешко, А.Ю. Максимов, Е.Ф. Комарова*
**Тканевая экспрессия антиапоптотического белка сурвивина как потенциальный биомаркер рака предстательной железы** . . . . . 58

*Р.А. Романов, А.В. Корякин, В.И. Кирпатовский, Б.Я. Алексеев*
**Оценка возможности отбора больных раком предстательной железы на фокальную терапию по данным fusion-биопсии** . . . . . 66

*С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, И.Н. Орлов, О.Н. Скрябин, В.В. Перепелица, А.С. Катунин, М.М. Мирзабеков, А.С. Зайцев, С.Ю. Яшева*
**Тазовая лимфаденэктомия при радикальной простатэктомии: периоперационные и онкологические результаты** . . . . . 76

*И.И. Белоусов, М.И. Коган, С.К. Тохтамишян, М.Б. Чибичян*
**Оценка факторов риска положительного хирургического края резекции при сохранении шейки мочевого пузыря при выполнении позадилонной радикальной простатэктомии** . . . . . 88

*К.М. Нюшко, Б.Я. Алексеев, В.М. Перепухов, И.М. Шевчук, В.А. Атдуев, А.Б. Здобников, В.Б. Венскель, Э.В. Гурин, А.В. Еременко, И.В. Белов, В.Д. Гаврилова, Р.М. Исмаков, Д.Г. Прохоров, Р.В. Никитин, Е.А. Усынин, Е.И. Копыльцов, О.В. Леонов, А.О. Леонова*
**Наблюдательное многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности терапии больных раком предстательной железы с применением препарата дегареликс® в реальной клинической практике** . . . . . 102

*Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко, Р.А. Гафанов, А.А. Киричек, Ю.В. Анжиганова, Е.И. Копыльцов, Ю.Ю. Сундуй, Е.Д. Пашанов, А.Н. Петюшин, В.Б. Матвеев*
**Эпидемиология и естественное течение неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в российской популяции** . . . . . 111

### Рак мочевого пузыря

*В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, М.Р. Бакеев*
**Успехи робот-ассистированной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря** . . . . . 123

*А.С. Корабельников, Р.С. Низамова, Р.Д. Андреева, М.О. Воздвиженский*
**Выживаемость при раке мочевого пузыря в Самарской области с учетом стадии заболевания и места жительства** . . . . . 129

*Р.В. Новиков, С.Н. Новиков, А.И. Новиков, С.Б. Петров, С.А. Проценко, В.В. Протощак, С.В. Попов, М.И. Школьник, Е.С. Шпиленя, А.В. Куренков, В.П. Сокуренко, Р.В. Орлова, А.К. Носов, В.Д. Король, Д.Х. Латипова, Ю.В. Михеева, С.В. Канаев*
**Рекомендации по проведению тримодальной терапии рака мочевого пузыря (Невский консенсус 2021) . . . . . 142**

## УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

*И.Э. Мамаев, И.А. Жестков, К.И. Глинин, С.В. Котов*
**Анализ дренаж-ассоциированных осложнений паллиативной нефростомии . . . . . 164**

## ОБЗОРЫ

*Я.Г. Муразов, Д.Г. Прохоров, Ю.С. Тареев, Р.В. Смирнов*
**Эффективность новых ингибиторов андрогенной оси в лечении гормоночувствительного рака предстательной железы у пациентов с висцеральными метастазами: систематический обзор и метаанализ . . . . . 171**

*А.А. Камалов, Л.М. Михалева, В.Б. Матвеев, В.К. Карпов, Д.А. Охоботов, О.А. Османов, Э.П. Акопян, Б.М. Шапаров*
**Вирусные инфекции в канцерогенезе в предстательной железе: обзор литературы . . . . . 182**

*М.Ю. Просянников, А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, Б.Я. Алексеев, А.В. Сивков, И.М. Шевчук, Д.А. Войтко, Н.В. Анохин*
**Предпосылки к литогенезу после радикальной цистэктомии: обзор литературы . . . . . 190**

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

*В.С. Суркова, Н.Н. Волченко, В.А. Буракова, А.М. Лаврова, Ф.С. Ашырова, Г.Г. Хакимова*
**Частичная и полная спонтанная регрессия семиномы яичка: клинические наблюдения . . . . . 198**

*З.А. Юрмазов, Н.А. Лушникова, Е.А. Усынин, Н.В. Безгодова, Е.Г. Григорьев*
**Саркома Юинга мочеточника: клинический случай . . . . . 206**

*М.Г. Филиппова, Д.С. Михайленко, И.В. Самойленко, Ю.С. Сергеев, Н.А. Козлов, И.А. Файнштейн, Е.А. Алексеева*
**Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак: клинический случай . . . . . 211**

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

*А.О. Леонова, Е.И. Копыльцов, Б.Я. Алексеев, И.А. Сихвардт, Ю.Н. Юргель, О.В. Леонов, В.А. Водолазский, И.А. Дурнев*
**Медицинская, социальная и экономическая перспектива развития здравоохранения. Программа ранней диагностики и скрининга рака предстательной железы . . . . . 217**

## РЕЗОЛЮЦИЯ

**Резолюция по итогам совета экспертов на тему «Современные возможности лечения уротелиального рака» . . . . 226**

# CONTENTS

**To the Reviewers: Letter of Appreciation** . . . . . 16

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

### Renal cancer

*O.V. Kovaleva, A.N. Gratchev, E.I. Makarova, S.D. Bezhanova, I.S. Stilidi, V.B. Matveev, N.E. Kushlinskii*
**Prognostic significance of sPD-1/sPD-L1 in renal cancer depending on the phenotype of tumor and stromal cells** . . . . . 17

*V.M. Merabishvili, A.K. Nosov*
**Situation with cancer care in Russia. Kidney cancer (median survival, cumulative survival, and survival of patients depending on their disease stage). Population-based study at the federal district level. Part 2** . . . . . 29

*R. Motzer, C. Porta, B. Alekseev, S.Y. Rha, T.K. Choueiri, M.J. Mendez-Vidal, S.H. Hong, A. Kapoor, J.C. Goh, M. Eto, L. Bennett, J. Wang, J.J. Pan, T.L. Saretsky, R.F. Perini, C.S. He, K. Mody, D. Cella*
**Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus *versus* sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study** . . . . . 39

### Prostate cancer

*I.A. Aboyan, E.N. Fedotova, S.I. Lemeshko, A.Yu. Maksimov, E.F. Komarova*
**Tissue expression of the antiapoptotic protein survinin as a potential biomarker of prostate cancer** . . . . . 58

*R.A. Romanov, A.V. Koryakin, V.I. Kirpatovskiy, B.Ya. Alekseev*
**Utility of fusion biopsy for choosing prostate cancer patients eligible for focal therapy** . . . . . 66

*S.V. Popov, R.G. Guseynov, I.N. Orlov, O.N. Skryabin, V.V. Perepelitsa, A.S. Katunin, M.M. Mirzabekov, A.S. Zaytsev, S.Yu. Yasheva*
**Pelvic lymphadenectomy for radical prostatectomy: perioperative and oncological results** . . . . . 76

*I.I. Belousov, M.I. Kogan, S.K. Tokhtamishyan, M.B. Chibichyan*
**Bladder neck-sparing retropubic radical prostatectomy: assessing risk factors for detection of positive surgical margins** . . . . . 88

*K.M. Nyushko, B.Ya. Alekseev, V.M. Perepukhov, I.M. Shevchuk, V.A. Atduev, A.B. Zdobnikov, V.B. Venskel, E.V. Gurin, A.V. Eremenko, I.V. Belov, V.D. Gavrilova, R.M. Ismakov, D.G. Prokhorov, R.V. Nikitin, E.A. Usinin, E.I. Kopyltsov, O.V. Leonov, A.O. Leonova*
**An observational multicenter study to evaluate the efficacy and safety of degarelix® for prostate cancer in routine clinical practice** . . . . . 102

*B.Ya. Alekseev, K.M. Nyushko, R.A. Gafanov, A.A. Kirichek, Yu.V. Anzhiganova, E.I. Kopyltsov, Yu.Yu. Sundui, E.D. Pashanov, A.N. Petyushin, V.B. Matveev*
**Epidemiology and natural history of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia** . . . . . 111

### Urinary bladder cancer

*V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, M.R. Bakeev*
**The success of robot-assisted cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer** . . . . . 123

*A.S. Korabelnikov, R.S. Nizamova, R.D. Andreeva, M.O. Vozdvyzhensky*
**Survival in bladder cancer in Samara region taking into account the stage of the disease and location** . . . . . 129

*R.V. Novikov, S.N. Novikov, A.I. Novikov, S.B. Petrov, S.A. Protsenko, V.V. Protoshchak, S.V. Popov, M.I. Shkolnik, E.S. Shpilenya, A.V. Kurenkov, V.P. Sokurenko, R.V. Orlova, A.K. Nosov, V.D. Korol, D.Kh. Latipova, Yu.V. Mikheeva, S.V. Kanaev*
**Guideline on trimodal therapy of bladder cancer (Nevskiy consensus 2021)** . . . . . 142

## UROLOGICAL COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

*I.E. Mamaev, I.A. Zhestkov, K.I. Glinin, S.V. Kotov*
**Deferred drainage-related complications in patients with palliative nephrostomy . . . . . 164**

## REVIEWS

*Ia.G. Murazov, D.G. Prokhorov, Yu.S. Tareev, R.V. Smirnov*
**Efficacy of novel androgen axis inhibitors for the treatment of hormone-sensitive prostate cancer in patients with visceral metastases: a systematic review and meta-analysis . . . . . 171**

*A.A. Kamalov, L.M. Mikhaleva, V.B. Matveev, V.K. Karpov, D.A. Okhobotov, O.A. Osmanov, E.P. Akopyan, B.M. Shaparov*
**Viral infections in prostate carcinogenesis: literature review . . . . . 182**

*M.Yu. Prosyannikov, A.D. Kaprin, O.I. Apolikhin, B.Ya. Alekseev, A.V. Sivkov, I.M. Shevchuk, D.A. Voytko, N.V. Anokhin*
**Prerequisites for lithogenesis after radical cystectomy: literature review . . . . . 190**

## CLINICAL NOTES

*V.S. Surkova, N.N. Volchenko, V.A. Burakova, A.M. Lavrova, F.S. Ashyrova, G.G. Khakimova*
**Partial and complete spontaneous regression of testicular seminoma: clinical cases . . . . . 198**

*Z.A. Yurmazov, N.A. Lushnikova, E.A. Usynin, N.V. Bezgodova, E.G. Grigoriev*
**Ewing's sarcoma of the ureter: a case report. . . . . 206**

*M.G. Filippova, D.S. Mikhaylenko, I.V. Samoylenko, Yu.S. Sergeev, N.A. Kozlov, I.A. Fainstein, E.A. Alekseeva*
**Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a case report . . . . . 211**

## TOPICAL PROBLEM

*A.O. Leonova, E.I. Kopyltsov, B.Ya. Alekseev, I.A. Sikhvardt, Yu.N. Yurgel, O.V. Leonov, V.A. Vodolazskiy, I.A. Durnev*
**Medical, social, and economic perspectives of health care development. Prostate Cancer Early Diagnosis and Screening Program . . . . . 217**

## RESOLUTION

**Resolution of the expert council "Modern options for the treatment of urothelial cancer" . . . . . 226**

# Благодарность рецензентам

Коллектив редакции журнала «Онкоурология» сердечно благодарит всех экспертов, которые помогают отбирать лучшие рукописи для публикации и поддерживать планку журнала на высоком уровне. Мы очень ценим эту поддержку и надеемся на дальнейшее сотрудничество с каждым ученым, согласившимся оценивать присылаемые в редакцию рукописи. Мы стараемся максимально объективно подходить к продвижению рукописей, исходя из целей и задач журнала, редакционной политики и мнения рецензентов.

В 2022 г. в пул внешних рецензентов журнала входит более 100 ученых из разных городов России и мира. Это число постоянно увеличивается благодаря поддержке медицинского сообщества и отдельных экспертов, готовых безвозмездно потратить время и силы на развитие и качественный рост отечественной онкоурологической науки.

Выражаем признательность и благодарность рецензентам член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдуеву, профессору Е.И. Велиеву, профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору А.В. Говорову, профессору С.П. Даренкову, профессору А.В. Зырянову, профессору А.В. Карпухину, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору О.В. Мухортовой, профессору Д.А. Носову, профессору К.М. Нюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору К.М. Фигурину, профессору В.И. Широкораду, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. П.А. Карнауху, д.м.н. А. Кутикову (США), к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.М. Попову за тщательный анализ статей 2-го выпуска журнала за 2022 г.

***Благодарим Вас за Ваш значимый и ценный вклад в очередной номер!***

## To the Reviewers: Letter of Appreciation

The staff of the Cancer Urology journal is sincerely grateful to all experts who help us select the best manuscripts for publication and preserve the high quality of the journal. We value this support and hope for further collaboration with every scientist who agreed to review manuscripts sent to the editorial staff. We try to objectively promote manuscripts based on the goals and objectives of the journal, editorial politics, and the reviewers' opinions.

In 2022, the journal's pool of external reviewers consists of 100 scientists from different parts of Russia and the world. This number constantly grows due to the support of the medical community and individual experts volunteering to put their time and effort into development and high-quality growth of Russian oncological urology.

We are sincerely grateful to the reviewers: the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor E.I. Veliev; Professor A.Z. Vinarov; Professor M.I. Volkova; Professor A.V. Govorov; Professor S.P. Darenkov; Professor A.V. Zyryanov; Professor A.V. Karpukhin; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor O.V. Mukhortova; Professor D.A. Nosov; Professor K.M. Nuyshko; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor K.M. Figurin; Professor V.I. Shirokorad; S.A. Varlamov, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; P.A. Karnaukh, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); N.A. Gorban, PhD; A.S. Kalpinskiy, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; A.K. Nosov, PhD; A.M. Popov, PhD; for careful analysis of the articles of the 2nd volume of the journal in 2022.

***Thank you for your significant and valuable contribution to the new volume!***

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-17-28

CC BY 4.0

# Прогностическая значимость sPD-1/sPD-L1 при раке почки в зависимости от фенотипа опухолевых и стромальных клеток

**О.В. Ковалева, А.Н. Грачев, Э.И. Макарова, С.Д. Бежанова, И.С. Стилиди, В.Б. Матвеев, Н.Е. Кушлинский**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24*

**Контакты:** Ольга Владимировна Ковалева *ovkovaleva@gmail.com*

**Введение.** Поиск новых прогностических маркеров почечно-клеточного рака является актуальной проблемой онкоурологии. Современные исследования демонстрируют необходимость комплексной оценки клинической и прогностической значимости многих маркеров.

**Цель исследования** – комплексный анализ прогностической значимости растворимых форм PD-1 и PD-L1 (sPD-1 и sPD-L1) в зависимости от фенотипа опухолевых клеток и их микроокружения.

**Материалы и методы.** В исследование включены образцы опухолей и сывороток крови от 54 пациентов с почечно-клеточным раком и от 67 здоровых доноров. Концентрацию sPD-1 и sPD-L1 определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа. Оценку тканевой экспрессии PD-L1, PU.1, CD3 и CD20 проводили иммуногистохимическим методом. Для определения статистически значимых различий в независимых группах использовали критерий Манна–Уитни и точный критерий Фишера. Анализ общей выживаемости проводили путем построения кривых дожития по методу Каплана–Майера. Статистически достоверными считали различия при $p$ <0,05.

**Результаты.** Показано увеличение содержания sPD-L1 у пациентов с почечно-клеточным раком по сравнению со здоровыми донорами. Наибольшее содержание растворимой формы PD-1 характерно для пациентов с несветлоклеточным вариантом опухоли. Высокое содержание sPD-L1 в сыворотке и PD-L1 в опухолевых клетках ассоциировано с прогрессированием заболевания (высокой стадией и низкой дифференцировкой, а также наличием регионарных метастазов). Показано, что высокое содержание PU.1$^+$- и CD20$^+$-клеток в строме опухоли является значимым фактором неблагоприятного прогноза. Не выявлено прогностической значимости как для растворимой формы PD-L1, так и для тканевой. Однако их комплексный анализ показал, что высокое содержание растворимой формы PD-L1 при высокой тканевой экспрессии данного маркера – крайне неблагоприятный фактор.

**Заключение.** Комплексный анализ прогностической значимости содержания растворимой и тканевой форм PD-L1 является новым подходом к оценке прогноза почечно-клеточного рака.

**Ключевые слова:** PD-L1, сыворотка крови, почечно-клеточный рак, строма, иммуносупрессия, прогноз

**Для цитирования:** Ковалева О.В., Грачев А.Н., Макарова Э.И. и др. Прогностическая значимость sPD-1/sPD-L1 при раке почки в зависимости от фенотипа опухолевых и стромальных клеток. Онкоурология 2022;18(2):17–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-17-28

## Prognostic significance of sPD-1/sPD-L1 in renal cancer depending on the phenotype of tumor and stromal cells

***O.V. Kovaleva, A.N. Gratchev, E.I. Makarova, S.D. Bezhanova, I.S. Stilidi, V.B. Matveev, N.E. Kushlinskii***

*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia*

**Contacts:** Olga Vladimirovna Kovaleva *ovkovaleva@gmail.com*

**Background.** The search for new prognostic markers of renal cell carcinoma is an urgent problem of oncourology. Modern studies demonstrate the need for a comprehensive assessment of the clinical and prognostic significance of many markers.

**Aim** is a comprehensive analysis of the prognostic significance of soluble forms of PD-1 and PD-L1 (sPD-1 and sPD-L1) depending on the phenotype of tumor cells and the microenvironment.

**Materials and methods.** The study included tumor tissue and serum samples from 54 patients with renal cell cancer and from 67 healthy donors. The concentrations of sPD-1 and sPD-L1 were determined in blood serum using ELISA. Tissue expression of PD-L1, PU.1, CD3, and CD20 was assessed by immunohistochemistry. To determine statistically significant differences in independent groups, the Mann–Whitney test and Fisher's exact test were used. Overall survival was analyzed by constructing survival curves using the Kaplan–Meier method. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

**Results.** Increase of sPD-L1 concentration in serum from patients with renal cell carcinoma compared with healthy donors was demonstrated. The highest concentration of the soluble form of the PD-1 receptor was observed in serum from patients with the non-clear cell renal cell carcinoma. High levels of sPD-L1 in serum and PD-L1 in tumor cells are associated with disease progression (advanced stage, higher malignancy, as well as the presence of regional metastases). It has been shown that the high content of $PU.1^+$ and $CD20^+$ cells in the tumor stroma are significant factors of unfavorable prognosis. No prognostic significance was found for both sPD-L1 and PD-L1 expressed in tumor tissue. However, analysis of a combination of these markers showed that the high concentration of sPD-L1 together with the high tissue expression of PD-L1 is an extremely unfavorable factor.

**Conclusion.** Analysis of sPD-L1 concentration and tissue expression of PD-L1 in combination is a new approach for assessing the prognosis of renal cell carcinoma.

**Keywords:** PD-L1, blood serum, renal cell carcinoma, stroma, immunosuppression, prognosis

**For citation:** Kovaleva O.V., Gratchev A.N., Makarova E.I. et al. Prognostic significance of sPD-1/sPD-L1 in renal cancer depending on the phenotype of tumor and stromal cells. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):17–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-17-28

## Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) – значимая проблема современной онкологии ввиду частой встречаемости и устойчивости к различным видам лекарственного лечения. Ранняя диагностика в сочетании с радикальной операцией является одной из основных стратегий, оказывающей однозначно положительное влияние на выживаемость пациентов. Однако большое число случаев выявления рака почки отмечено на поздних стадиях, и прогноз их исхода менее благоприятный. В подавляющем большинстве случаев ПКР выявляются мутации гена *VHL*, что приводит к активации ангиогенеза и опухолевой прогрессии. В связи с этим использование ингибиторов тирозинкиназ получило крайне широкое распространение в терапии данной патологии, однако их применение ограничено во времени из-за быстрого появления устойчивых к этой терапии клеток.

Одна из особенностей ПКР – его высокая иммуногенность. Достигнутые успехи в лечении рака легкого и меланомы с помощью иммунотерапии позволили предположить ее положительный эффект и при раке почки. Действительно, в случае метастатического светлоклеточного рака почки иммунотерапия улучшила показатели выживаемости больных. Однако для многих больных ПКР успех иммунотерапии не столь очевиден. Отдельно следует выделить редкие гистологические типы рака почки, такие как хромофобный и папиллярный рак, для которых терапевтические возможности в целом значительно ниже, чем при светлоклеточном варианте заболевания.

Успех иммунотерапии ПКР различных гистологических типов в значительной степени зависит от экспрессии PD-L1 (лиганда PD-1 (рецептора программируемой клеточной гибели)) на опухолевых клетках и является показанием к ее назначению. Также показано, что успех иммунотерапии связан с составом опухолевого микроокружения. Так, опухоли, которые сильно инфильтрированы цитотоксическими Т-клетками, с большей вероятностью отвечают на иммунотерапию, чем опухоли, которые содержат большое количество супрессорных иммунных клеток, таких как регуляторные Т-клетки (Tregs) и миелоидные супрессорные клетки (MDSC). Также следует отметить, что в последнее время появляется все больше данных о новых прогностических стромальных маркерах различных сóлидных опухолей. К сожалению, в настоящее время ни один из стромальных опухолевых маркеров не используют в клинической практике, однако накапливающаяся информация позволяет предположить изменение данной ситуации. Также большое количество современных исследований посвящено поиску комбинаций маркеров, комплексный анализ которых поможет повысить эффективность их использования.

**Цель исследования** – комплексный анализ содержания растворимых и тканевой форм белков PD-1 и PD-L1 у пациентов с опухолями почки различных гистологических типов, а также некоторых маркеров опухолевой стромы, таких как PU.1, CD3 и CD20.

## Материалы и методы

В исследование были включены 54 пациента с ПКР, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, и 67 здоровых доноров. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием больных и здоровых доноров, соответствуют стандартам этического

комитета организации, Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От всех участников исследования получено информированное добровольное согласие. Клинический диагноз у всех пациентов подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей почки (Всемирной организации здравоохранения, 2016). Характеристики исследованной выборки представлены в табл. 1.

Концентрации белков sPD-1 и sPD-L1 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа Human PD-L1 Platinum ELISA, Human PD-1 ELISA kit (Affimetrix, eBioscience, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркеров выражали в пикограммах (пг) на 1 мл сыворотки крови.

Иммуногистохимическое исследование выполняли по стандартной методике на срезах опухолевой ткани. Для демаскировки антигена применяли Трис-ЭДТА буфер pH 9.0 (ПраймБиоМед, Россия). Использовали первичные антитела к PU.1 (4G6; ПраймБиоМед, Россия, разведение 1:200), CD20 (клон PBM-12F1; ПраймБиоМед, Россия) и CD3 (Genemed 61–0011, США). Использовали систему детекции UltraVision Quanto Detection System HRP DAB (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкции производителя.

Полученные препараты оценивали с помощью микроскопа Olympus BX53, камеры Lumenera INFINITY2-2C и программного обеспечения Infinity ANALYZE. Экспрессию CD3, PU.1, и CD20 оценивали в строме опухоли. В каждом случае оценку количества CD3-, PU.1- и CD20-положительных клеток осуществляли при увеличении 200 в 5 независимых полях зрения путем прямого подсчета. Содержание PU.1, CD3 и CD20 в строме опухоли выражали как среднее значение количества клеток в поле зрения.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prizm 9.0. Для сравнения показателей и анализа их взаимосвязей использовали непараметрический критерий Манна–Уитни и точный критерий Фишера. Для анализа общей выживаемости больных разделили на 2 группы сравнения в зависимости от медианы содержания всех исследуемых белков. Анализ общей выживаемости проводили путем построения кривых дожития по методу Каплана–Майера. Сравнение статистической значимости различий выполняли при использовании логарифмического рангового критерия. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

**Таблица 1.** *Клинико-морфологические характеристики пациентов с почечно-клеточным раком*

**Table 1.** *Clinical and morphological characteristics of renal cell carcinoma patients*

| Характеристика<br>Characteristic | *n* (%) |
|---|---|
| Возраст, лет:<br>Age, years: | |
| ≤58 | 27 (50) |
| >58 | 27 (50) |
| Пол:<br>Gender: | |
| мужской<br>male | 34 (63) |
| женский<br>female | 20 (37) |
| Гистологический тип:<br>Histology: | |
| светлоклеточный почечно-клеточный рак<br>clear cell renal cell carcinoma | 45 (83) |
| несветлоклеточный почечно-клеточный рак<br>non-clear cell renal cell carcinoma | 9 (17) |
| Стадия:<br>Stage: | |
| I–II | 36 (67) |
| III–IV | 18 (33) |
| Размер опухоли (T):<br>Tumor size (T): | |
| T1–T2 | 37 (69) |
| T3–T4 | 17 (31) |
| Наличие регионарных метастазов (N):<br>Nodal status (N): | |
| N0 | 48 (89) |
| N+ | 6 (11) |
| Степень дифференцировки:<br>Grade: | |
| $G_1$–$G_2$ | 36 (67) |
| $G_3$–$G_4$ | 15 (28) |
| неопределена<br>not determined | 3 (5) |

## Результаты

Данное исследование посвящено изучению содержания растворимых (sPD-1 и sPD-L1) и тканевых (PD-L1) форм белков контрольной точки иммунитета (PD-1/PD-L1) в сыворотке крови и образцах ткани опухоли больных ПКР соответственно, а также содержания PU.1, CD3 и CD20 в строме опухолей, их ассоциации с клинико-морфологическими характеристиками пациентов и прогностической значимости. На первом этапе работы проведена оценка диагностического потенциала исследованных белков. Медиана содержания sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови здоровых доноров составила 48,77 (36,46–62,28) и 7,61 (1,78–19,64) пг/мл, в группе больных ПКР – 56,17 (39,06–74,26) и 27,81 (12,53–38,37) пг/мл соответственно. Проведенный статистический

**Таблица 2.** *Содержание sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови пациентов с почечно-клеточным раком и здоровых доноров*

**Table 2.** *sPD-1 and sPD-L1 levels in serum samples from renal cell carcinoma patients and healthy donors*

| Группа<br>Group | sPD-1, пг/мл<br>sPD-1, pg/ml | | *p* | sPD-L1, пг/мл<br>sPD-L1, pg/ml | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Медиана<br>Median | 25–75 % | | Медиана<br>Median | 25–75 % | |
| Здоровые доноры<br>Healthy donors | 48,77 | 36,46–62,28 | 0,061 | 7,611 | 1,78–19,64 | <0,0001* |
| Пациенты с почечно-клеточным раком<br>Renal cell carcinoma patients | 56,17 | 39,06–74,26 | | 27,81 | 12,53–38,37 | |

**Статистически значимое различие.*
**Statistically significant.*

анализ показал, что содержание sPD-1 значимо не отличается в группе здоровых доноров и пациентов с ПКР, в то время как для sPD-L1 наблюдается значимое различие, а именно, у пациентов с ПКР выявлено увеличение содержания данного белка в сыворотке крови. Результаты представлены в табл. 2.

Далее был проведен анализ ассоциации содержания sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови больных ПКР с клинико-морфологическими характеристиками заболевания, а также с фенотипом клеток иммунного инфильтрата опухолевой стромы. Результаты представлены в табл. 3.

**Таблица 3.** *Ассоциация содержания sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови с клинико-морфологическими характеристиками пациентов с почечно-клеточным раком, а также с фенотипом опухолевой стромы*

**Table 3.** *Serum sPD-1 and sPD-L1 levels in terms of clinical and morphological characteristics of renal cell carcinoma patients and tumor stroma phenotype*

| Характеристика<br>Characteristic | sPD-1, пг/мл<br>sPD-1, pg/ml | | *p* | sPD-L1, пг/мл<br>sPD-1, pg/ml | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Медиана<br>Median | 25–75 % | | Медиана<br>Median | 25–75 % | |
| Возраст, лет:<br>Age, years: | | | 0,333 | | | 0,216 |
| ≤58 | 56,33 | 43,77–92,11 | | 32,09 | 12,65–49,66 | |
| >58 | 50,23 | 37,86–72,74 | | 21,59 | 11,87–33,65 | |
| Пол:<br>Gender: | | | 0,271 | | | 0,026* |
| мужской<br>male | 59,70 | 45,34–76,02 | | 32,09 | 18,72–48,48 | |
| женский<br>female | 45,21 | 36,74–73,85 | | 17,12 | 2,678–35,71 | |
| Гистологический тип:<br>Histology: | | | <0,0001* | | | 0,789 |
| светлоклеточный почечно-клеточный рак<br>clear cell renal cell carcinoma | 47,39 | 37,11–68,29 | | 27,03 | 13,53–37,96 | |
| несветлоклеточный почечно-клеточный рак<br>non-clear cell renal cell carcinoma | 107,3 | 71,06–118,5 | | 33,65 | 6,349–63,61 | |
| Стадия:<br>Stage: | | | 0,874 | | | 0,014* |
| I–II | 55,37 | 38,36–74,49 | | 21,25 | 12,18–33,45 | |
| III–IV | 56,17 | 39,06–67,60 | | 37,96 | 19,01–59,16 | |
| Размер опухоли (T):<br>Tumor size (T): | | | 0,779 | | | 0,016* |
| T1–T2 | 60,63 | 38,86–74,46 | | 21,59 | 12,18–33,26 | |
| T3–T4 | 56,01 | 38,99–68,29 | | 38,37 | 18,58–61,62 | |
| Наличие регионарных метастазов (N):<br>Nodal status (N): | | | 0,177 | | | 0,002* |
| N0 | 50,60 | 38,93–73,83 | | 23,14 | 12,18–35,46 | |
| N+ | 76,92 | 49,18–112,0 | | 52,40 | 36,80–79,84 | |

*Окончание табл. 3*
*End of table 3*

| Характеристика<br>Characteristic | sPD-1, пг/мл<br>sPD-1, pg/ml | | *p* | sPD-L1, пг/мл<br>sPD-1, pg/ml | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Медиана<br>Median | 25–75 % | | Медиана<br>Median | 25–75 % | |
| Наличие отдаленных метастазов (M):<br>Metastasis (M): | | | 0,532 | | | 0,203 |
| M0 | 50,60 | 38,62–74,43 | | 24,89 | 12,18–37,75 | |
| M+ | 63,32 | 57,71–68,20 | | 40,09 | 29,46–48,46 | |
| Степень дифференцировки:<br>Grade: | | | 0,616 | | | 0,016* |
| $G_1$–$G_2$ | 48,75 | 39,31–74,49 | | 23,14 | 11,95–35,46 | |
| $G_3$–$G_4$ | 56,01 | 36,36–66,91 | | 32,55 | 20,91–66,53 | |
| PD-L1 в опухоли:<br>PD-L1 in tumor: | | | 0,826 | | | 0,683 |
| PD-L1+ | 59,67 | 41,57–71,97 | | 27,62 | 13,91–45,46 | |
| PD-L1– | 53,06 | 38,62–74,43 | | 27,81 | 12,10–38,37 | |
| Уровень PU.1:<br>PU.1 level: | | | 0,452 | | | 0,039* |
| низкий<br>low | 60,63 | 39,87–80,50 | | 18,09 | 11,87–33,65 | |
| высокий<br>high | 56,01 | 36,36–69,66 | | 32,55 | 18,07–49,66 | |
| Уровень CD3:<br>CD3 level: | | | 0,329 | | | 0,774 |
| низкий<br>low | 50,11 | 37,86–74,22 | | 24,70 | 12,65–38,37 | |
| высокий<br>high | 60,63 | 43,77–74,39 | | 32,09 | 9,15–46,92 | |
| Уровень CD20:<br>CD20 level: | | | 0,186 | | | 0,956 |
| низкий<br>low | 47,39 | 36,37–72,74 | | 25,09 | 13,63–38,37 | |
| высокий<br>high | 60,63 | 45,67–74,52 | | 28,59 | 9,15–46,92 | |

**Статистически значимое различие.*
**Statistically significant.*

Проведенный анализ показал, что содержание растворимой формы PD-1 значимо ассоциировано с гистологическим типом опухоли. При несветлоклеточном варианте опухоли в сыворотке пациентов содержание sPD-1 выше в 2,3 раза по сравнению с таковым у пациентов со светлоклеточным ПКР. Также следует отметить, что содержание sPD-L1 значимо не различается между группами пациентов с опухолями различных гистологических типов. Высокое содержание sPD-L1 ассоциировано с поздней стадией заболевания, большим размером опухоли, наличием регионарных метастазов и более низкой степенью дифференцировки. Отдельно стоит отметить, что высокое содержание sPD-L1 ассоциировано с более высоким содержанием $PU.1^+$ в опухолевой строме, это свидетельствует о том, что данный тип клеток может быть источником растворимой формы этого белка.

Далее был проведен иммуногистохимический анализ содержания PD-L1 в опухолевой ткани. Иммуногистохимическое окрашивание на PD-L1 в опухолевых клетках наблюдали у 16 (30 %) пациентов с ПКР. Частота положительного окрашивания для светлоклеточного и несветлоклеточного вариантов составила 31 % (14 случаев) и 22 % (2 случая) соответственно. Согласие между тканевой экспрессией и сывороточным содержанием sPD-L1 оценивали с помощью коэффициента каппа Коэна (к). Все значения коэффициента были близки к нулю, что свидетельствует об отсутствии согласия между экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках и содержанием его растворимой формы (табл. 4).

**Таблица 4.** *Сравнение тканевой экспрессии PD-L1 с уровнями sPD-L1 в сыворотке крови*
**Table 4.** *Comparison between immunostaining for PD-L1 and sPD-L1 serum levels*

| Гистологический тип<br>Histology | Уровень sPD-L1<br>sPD-L1 level | PD-L1 в опухоли, *n*<br>PD-L1 in tumor, *n* | | к | PD-L1 в строме, *n*<br>PD-L1 in stroma, *n* | | к |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Положительное окрашивание<br>Positive staining | Отрицательное окрашивание<br>Negative staining | | Положительное окрашивание<br>Positive staining | Отрицательное окрашивание<br>Negative staining | |
| Почечно-клеточный рак<br>Renal cell carcinoma | Высокий<br>High | 8 | 19 | 0,000 | 17 | 10 | 0,111 |
| | Низкий<br>Low | 8 | 19 | | 14 | 13 | |
| Светлоклеточный почечно-клеточный рак<br>Clear cell renal cell carcinoma | Высокий<br>High | 7 | 15 | 0,014 | 14 | 8 | 0,146 |
| | Низкий<br>Low | 7 | 16 | | 11 | 12 | |
| Несветлоклеточный почечно-клеточный рак<br>Non-clear cell renal cell carcinoma | Высокий<br>High | 1 | 4 | –0,047 | 3 | 2 | –0,154 |
| | Низкий<br>Low | 1 | 3 | | 3 | 1 | |

На следующем этапе работы провели анализ ассоциации содержания PU.1$^+$-, CD20$^+$- и CD3$^+$-клеток в строме опухоли с клинико-морфологическими характеристиками пациентов (табл. 5). Медиана содержания PU.1$^+$-клеток составила 38,10 (19,10–56,05), CD3$^+$-клеток – 40,40 (15,25–62,00) и CD20$^+$-клеток – 8,10 (2,35–25,15) в поле зрения.

Проведенный анализ показал наличие ассоциации между содержанием всех 3 исследованных маркеров со стадией заболевания и размером опухоли. Повышенное содержание стромальных клеток исследуемого фенотипа характерно для более продвинутой стадии заболевания и большего размера опухоли. Для PU.1 и CD3 также наблюдали значимую ассоциацию с наличием регионарных метастазов. В целом большее количество стромальных клеток оказалось характерно для более агрессивных опухолей.

Дополнительным этапом исследования был анализ ассоциации тканевого содержания PD-L1 в опухоли с клинико-морфологическими характеристиками заболевания. Результаты представлены в табл. 6.

Результаты проведенного исследования показали, что содержание PD-L1 в стромальных клетках не ассоциировано с клиническими характеристиками.

**Таблица 5.** *Ассоциация содержания PU.1$^+$-, CD20$^+$- и CD3$^+$-клеток в строме опухоли с клинико-морфологическими характеристиками пациентов*
**Table 5.** *Association of the content of PU.1$^+$, CD20$^+$ and CD3$^+$ cells in the tumor stroma with clinical and morphological characteristics of patients*

| Характеристика<br>Characteristic | PU.1, количество клеток<br>PU.1, cell number | | *p* | CD3, количество клеток<br>CD3, cell number | | *p* | CD20, количество клеток<br>CD20, cell number | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Медиана<br>Median | 25–75 % | | Медиана<br>Median | 25–75 % | | Медиана<br>Median | 25–75 % | |
| Возраст, лет:<br>Age, years: | | | | | | | | | |
| ≤58 | 34,4 | 18,6–66,6 | 0,989 | 51,8 | 16,8–80,2 | 0,189 | 8,4 | 3,4–29,6 | 0,397 |
| >58 | 38,8 | 21,2–55,4 | | 34,0 | 12,2–60,0 | | 7,8 | 1,8–19,8 | |
| Пол:<br>Gender: | | | | | | | | | |
| мужской<br>male | 40,8 | 18,3–59,3 | 0,849 | 37,7 | 16,5–77,7 | 0,787 | 9,9 | 3,4–28,9 | 0,171 |
| женский<br>female | 35,3 | 22,4–53,6 | | 44,7 | 13,3–59,9 | | 4,8 | 1,1–22,8 | |

*Окончание табл. 5*
*End of table 5*

| Характеристика<br>Characteristic | PU.1, количество клеток<br>PU.1, cell number | | *p* | CD3, количество клеток<br>CD3, cell number | | *p* | CD20, количество клеток<br>CD20, cell number | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Медиана<br>Median | 25–75 % | | Медиана<br>Median | 25–75 % | | Медиана<br>Median | 25–75 % | |
| Гистологический тип:<br>Histology: | | | | | | | | | |
| светлоклеточный почечно-клеточный рак<br>clear cell renal cell carcinoma | 40,0 | 21,7–60,6 | 0,132 | 41,0 | 17,5–63,1 | 0,358 | 9,2 | 2,3–29,1 | 0,789 |
| несветлоклеточный почечно-клеточный рак<br>non-clear cell renal cell carcinoma | 23,0 | 11,8–41,9 | | 32,4 | 9,1–54,4 | | 7,6 | 2,3–16,3 | |
| Стадия:<br>Stage: | | | | | | | | | |
| I–II | 34 | 18,7–46,2 | 0,022* | 33,2 | 12,3–53,2 | 0,005* | 5,2 | 1,9–14,5 | 0,019* |
| III–IV | 54,8 | 30,1–86,8 | | 63,1 | 25,1–101,6 | | 18,7 | 6,8–31,1 | |
| Размер опухоли (T):<br>Tumor size (T): | | | | | | | | | |
| T1–T2 | 34,4 | 18,7–46,1 | 0,023* | 34,0 | 12,4–53,9 | 0,007* | 5,2 | 1,9–16,6 | 0,027* |
| T3–T4 | 55,4 | 27,1–90,8 | | 63,6 | 23,4–108,2 | | 19,0 | 5,9–32,4 | |
| Наличие регионарных метастазов (N):<br>Nodal status (N): | | | | | | | | | |
| N0 | 39,2 | 13,3–59,9 | 0,026* | 36,6 | 18,9–50,8 | 0,041* | 8,1 | 2,05–22,8 | 0,422 |
| N+ | 108,4 | 24,7–134,7 | | 104,5 | 28,9–132,9 | | 13,7 | 4,0–33,1 | |
| Наличие отдаленных метастазов (M):<br>Metastasis (M): | | | | | | | | | |
| M0 | 36,6 | 19,1–56,1 | 0,711 | 39,2 | 15,3–60,6 | 0,512 | 7,7 | 2,4–25,2 | 0,508 |
| M+ | 45,6 | 13,5–102,1 | | 65,6 | 14,2–90,5 | | 19,1 | 4,6–64,2 | |
| Степень дифференцировки:<br>Grade: | | | | | | | | | |
| $G_1$–$G_2$ | 34,6 | 19,7–46,2 | 0,092 | 37,1 | 13,3–53,9 | 0,079 | 6,6 | 2,1–17,5 | 0,121 |
| $G_3$–$G_4$ | 60,6 | 14,8–101,7 | | 60,9 | 24,3–94,7 | | 17,0 | 3,0–43,7 | |

**Статистически значимое различие.*
**Statistically significant.*

Для PD-L1 в опухолевых клетках выявлено, что его экспрессия положительно связана с опухолевой прогрессией, а именно так же, как и для растворимой формы данного лиганда, его повышенное содержание в опухолевых клетках чаще наблюдается на поздних стадиях, при наличии регионарных метастазов и высокой степени злокачественности.

На последнем этапе исследования был проведен анализ прогностической значимости экспрессии всех исследованных маркеров, а также их комбинаций. Результаты представлены на рис. 1, 2.

Проведенный анализ показал, что PU.1 и CD20 являются значимыми факторами неблагоприятного прогноза ПКР. Для CD3 отметили аналогичную тенденцию, однако данные не достигли статистической значимости. Далее провели прогностический анализ содержания растворимой и тканевой форм PD-L1 в сыворотке крови и ткани опухоли пациентов.

Проведенный анализ не выявил прогностической значимости содержания PD-L1 в сыворотке крови пациентов, а также в неопластических и стромальных клетках опухоли. Далее проведен комплексный анализ содержания как растворимой, так и тканевой формы PD-L1. Оказалось, что сочетание высокого содержания sPD-L1 совместно с высокой тканевой экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках является фактором

**Таблица 6.** *Ассоциация содержания PD-L1 в опухолевых клетках и строме опухоли с клинико-морфологическими характеристиками пациентов*
**Table 6.** *Association of PD-L1 content in tumor cells and in the tumor stroma with clinical and morphological characteristics of patients*

| Характеристика<br>Characteristic | PD-L1 в опухоли, *n*<br>PD-L1 in tumor, *n* | | *p* | PD-L1 в строме, *n*<br>PD-L1 in stroma, *n* | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Положительное окрашивание<br>Positive staining | Отрицательное окрашивание<br>Negative staining | | Положительное окрашивание<br>Positive staining | Отрицательное окрашивание<br>Negative staining | |
| Возраст, лет:<br>Age, years: | | | | | | |
| ≤58 | 9 | 18 | 0,766 | 17 | 10 | 0,583 |
| >58 | 7 | 20 | | 14 | 13 | |
| Пол:<br>Gender: | | | | | | |
| мужской<br>male | 11 | 23 | 0,759 | 18 | 16 | 0,412 |
| женский<br>female | 5 | 15 | | 13 | 7 | |
| Гистологический тип:<br>Histology: | | | | | | |
| светлоклеточный почечно-клеточный рак<br>clear cell renal cell carcinoma | 14 | 31 | 0,709 | 25 | 20 | 0,717 |
| несветлоклеточный почечно-клеточный рак<br>non-clear cell renal cell carcinoma | 2 | 7 | | 6 | 3 | |
| Стадия:<br>Stage: | | | | | | |
| I–II | 6 | 30 | 0,005* | 19 | 17 | 0,392 |
| III–IV | 10 | 8 | | 12 | 6 | |
| Размер опухоли (T):<br>Tumor size (T): | | | | | | |
| T1–T2 | 7 | 30 | 0,022* | 20 | 17 | 0,559 |
| T3–T4 | 9 | 8 | | 11 | 6 | |
| Наличие регионарных метастазов (N):<br>Nodal status (N): | | | | | | |
| N0 | 11 | 37 | 0,007* | 26 | 22 | 0,224 |
| N+ | 5 | 1 | | 5 | 1 | |
| Наличие отдаленных метастазов (M):<br>Metastasis (M): | | | | | | |
| M0 | 14 | 36 | 0,573 | 29 | 21 | >0,999 |
| M+ | 2 | 2 | | 2 | 2 | |
| Степень дифференцировки:<br>Grade: | | | | | | |
| $G_1$–$G_2$ | 7 | 29 | 0,022* | 18 | 18 | 0,064 |
| $G_3$–$G_4$ | 8 | 7 | | 12 | 3 | |

**Статистически значимое различие.*
**Statistically significant.*

неблагоприятного прогноза, в то время как сочетание низкого содержания сывороточного PD-L1 с высокой тканевой экспрессией в опухолевых клетках – фактор благоприятного исхода для пациентов с ПКР. В случае комплексного анализа sPD-L1 совместно с тканевой экспрессией в стромальных клетках значимых различий не выявлено. Статистический анализ общей выживаемости пациентов с ПКР представлен в табл. 7.

В результате проведенного исследования показана клиническая и прогностическая значимость ряда

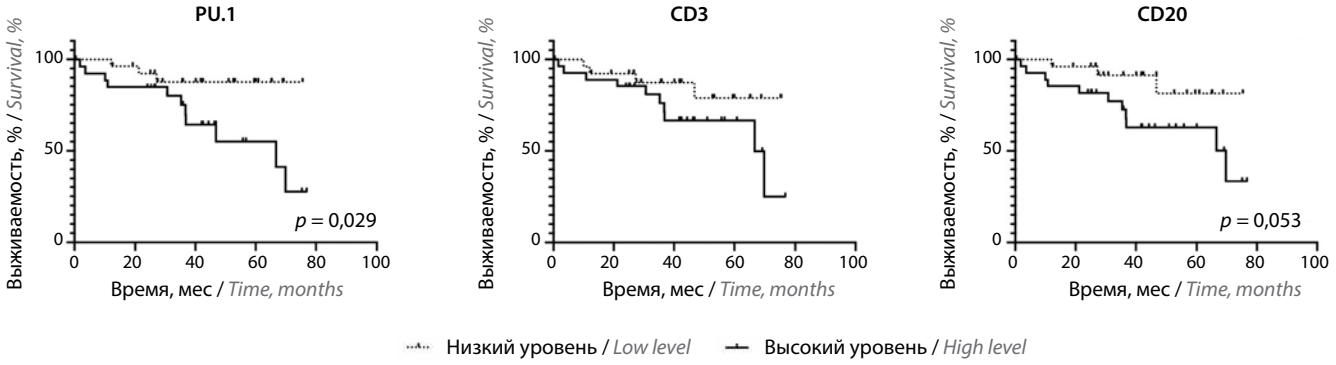



**Рис. 1.** *Прогностическая значимость количества PU.1⁺-, CD3⁺- и CD20⁺-клеток в строме опухоли у пациентов с почечно-клеточным раком*
**Fig. 1.** *Prognostic significance of the amount of PU.1⁺, CD3⁺ and CD20⁺ cells in the tumor stroma in patients with renal cell carcinoma*

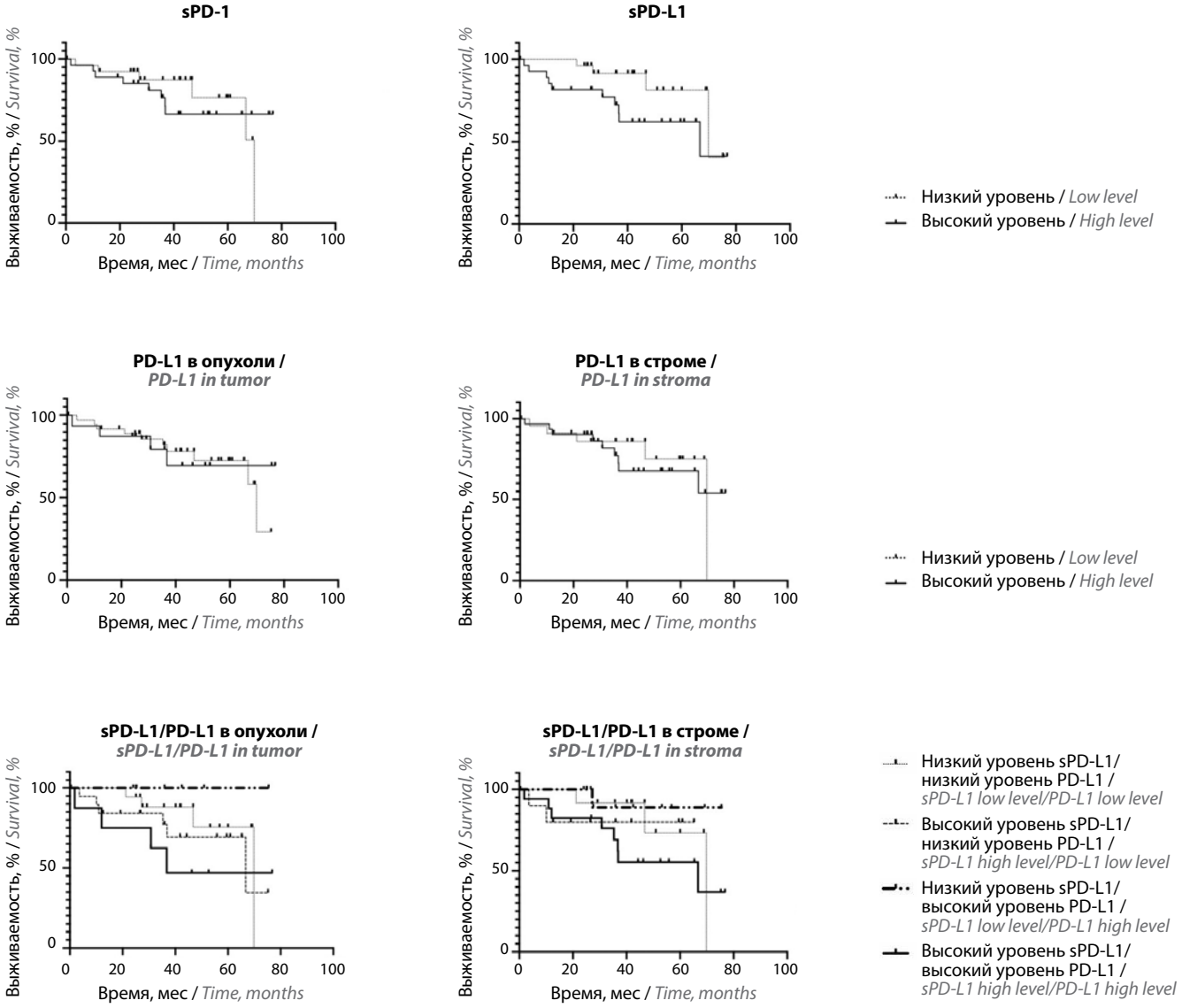



**Рис. 2.** *Прогностическая значимость содержания PD-1 и PD-L1 в опухоли и его растворимых форм в сыворотке крови у пациентов с почечно-клеточным раком*
**Fig. 2.** *Prognostic significance of PD-1 and PD-L1 content in the tumor and its soluble forms in blood serum in patients with renal cell carcinoma*

**Таблица 7.** *Статистический анализ прогностической значимости исследованных маркеров*
**Table 7.** *Statistical analysis of prognostic significance of markers studied*

| Маркер (уровень)<br>Marker (level) | Однофакторный анализ<br>Univariate analysis | | *p* |
|---|---|---|---|
| | Отношение рисков<br>Hazard ratio | 95 % доверительный интервал<br>95 % confidence interval | |
| sPD-1 ПКР (высокий/низкий)<br>sPD-1 RCC (high/low) | 1,140 | 0,399–3,261 | 0,806 |
| sPD-L1 ПКР (высокий/низкий)<br>sPD-L1 RCC (high/low) | 2,699 | 0,946–7,7 | 0,080 |
| PD-L1 в опухоли (высокий/низкий)<br>PD-L1 in tumor (high/low) | 0,932 | 0,297–2,921 | 0,904 |
| PD-L1 в строме (высокий/низкий)<br>PD-L1 in stroma (high/low) | 1,217 | 0,418–3,539 | 0,723 |
| sPD-L1 (высокий)/PD-L1 в опухоли (высокий)//<br>sPD-L1 (низкий)/PD-L1 в опухоли (высокий)<br>sPD-L1 (high)/PD-L1 in tumor (high)//<br>sPD-L1 (low)/PD-L1 in tumor (high) | 7,346 | 1,032–52,32 | 0,047* |
| sPD-L1 (высокий)/PD-L1 в строме (высокий)//<br>sPD-L1 (низкий)/PD-L1 в строме (высокий)<br>sPD-L1 (high)/PD-L1 in stroma (high)//<br>sPD-L1 (low)/PD-L1 in stroma (high) | 5,647 | 1,499–21,28 | 0,064 |
| PU.1 в строме (высокий/низкий)<br>PU.1 in stroma (high/low) | 3,710 | 1,301–10,58 | 0,029* |
| CD3 в строме (высокий/низкий)<br>CD3 in stroma (high/low) | 2,380 | 0,834–6,787 | 0,129 |
| CD20 (высокий/низкий)<br>CD20 (high/low) | 3,239 | 1,134–9,253 | 0,053 |

**Статистически значимое различие.*
***Примечание.*** *ПКР – почечно-клеточный рак.*
**Statistically significant.*
***Note.*** *RCC – renal cell carcinoma.*

стромальных и опухолевых маркеров ПКР, а также продемонстрирована высокая значимость комплексного анализа растворимой и тканевой форм PD-L1 для повышения эффективности мониторинга прогноза заболевания.

## Обсуждение

Почечно-клеточный рак – гетерогенное заболевание, включающее различные гистологические варианты. В целом данные опухоли можно разделить на 2 основные группы: светлоклеточный ПКР, который составляет более 80 % случаев, и несветлоклеточный ПКР, включающий папиллярный, хромофобный и некоторые другие редкие подтипы рака почки. Известно, что микроокружение опухоли играет большую роль в патогенезе ПКР и участвует в его возникновении, прогрессировании и ответе на лечение. Однако качественный и количественный состав опухолевого микроокружения сильно зависит от гистологического типа опухоли, и его роль в контексте прогрессии заболевания еще не определена [1]. Целью данной работы было исследование прогностической значимости растворимой и тканевой форм PD-L1 в зависимости от особенностей воспалительного инфильтрата ПКР.

На первом этапе работы проведена оценка содержания sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови пациентов с ПКР. Показано, что содержание sPD-L1 значимо отличается у здоровых доноров и пациентов с опухолевой патологией, в то время как для sPD-1 такой закономерности не выявлено. Это согласуется с ранее опубликованными данными [2]. Однако стоит отметить, что содержание sPD-1 в сыворотке крови больных несветлоклеточным ПКР было значительно выше, чем у пациентов со светлоклеточным вариантом рака почки. Данные о содержании sPD-1 при несветлоклеточном раке почки в настоящее время практически

отсутствуют, и можно предположить потенциальную диагностическую значимость этого маркера именно для опухолей подобного типа.

Проведенный анализ ассоциации содержания растворимых форм белков (sPD-1/sPD-L1) в сыворотке крови с клиническими характеристиками пациентов выявил ассоциации только для sPD-L1, а именно: повышенное сывороточное содержание данного белка характерно для пациентов с поздней стадией заболевания, при наличии регионарных метастазов и для опухолей низкой степени дифференцировки. При анализе ассоциации содержания sPD-L1 с фенотипом клеток опухолевой стромы показано, что высокое содержание sPD-L1 в сыворотке крови ассоциировано с высоким содержанием PU.1$^{+}$-клеток в строме. Это может свидетельствовать о том, что именно они являются источником растворимой формы данного белка. Несмотря на то что высокое содержание sPD-L1 ассоциировано с опухолевой прогрессией, при этом прогностической значимости не выявлено. Для sPD-1 также показано отсутствие прогностической значимости при ПКР.

Далее проведен иммуногистохимический анализ экспрессии PD-L1 в опухолях, а также количественная оценка PU.1$^{+}$-, CD3$^{+}$- и CD20$^{+}$-клеток в опухолевой строме. Анализ показал, что экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках, как и его растворимой формы, ассоциирована с неблагоприятными клиническими признаками: большим размером опухоли, наличием регионарных метастазов и более низкой степенью дифференцировки. Полученные результаты согласуются с данными литературы об ассоциации экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках при опухолевой прогрессии [3, 4]. Для экспрессии PD-L1 в клетках опухолевой стромы ассоциации с клинико-морфологическими характеристиками не обнаружено. Также необходимо отметить, что мы не выявили прогностической значимости экспрессии PD-L1 как в опухолевых, так и в стромальных клетках. Данные литературы свидетельствуют о том, что PD-L1 чаще является маркером неблагоприятного прогноза ПКР [4], однако некоторые авторы сообщают об отсутствии его прогностической значимости, что согласуется с полученными нами результатами [5].

Ранее нами показано, что для рака почки PU.1 можно использовать в качестве маркера макрофагов в строме опухоли [6]. В данной работе дополнительно проведена оценка прогностической значимости PU.1-положительных макрофагов, а также Т- и В-клеток в строме опухоли. Показано, что высокое содержание макрофагов и В-клеток является неблагоприятным прогностическим фактором при ПКР. Здесь стоит отметить, что большое количество макрофагов, ассоциированных с опухолью, в большинстве своем связано с неблагоприятным прогнозом заболевания [7, 8]. Для В-клеток чаще наблюдается обратная ситуация: для некоторых типов со́лидных опухолей они являются маркером благоприятного прогноза [9, 10]. Однако для ПКР высокое содержание В-клеток в строме опухоли – маркер плохого прогноза, как по представленным нами результатам, так и по данным литературы [11], что свидетельствует в пользу дальнейшего изучения этого наблюдения.

На завершающем этапе исследования проведен комплексный анализ прогностической значимости тканевого и сывороточного содержания PD-L1 при ПКР. Показано, что сочетание высокого содержания данного белка в сыворотке крови при наличии высокой тканевой экспрессии является фактором крайне неблагоприятного прогноза. При такой комбинации маркеров медиана выживаемости составляет 36,7 мес. В группе пациентов с низким содержанием sPD-L1, но при наличии высокой тканевой экспрессии наблюдается обратная ситуация: такое сочетание – благоприятный прогностический фактор (медиана выживаемости более 75 мес). Этот факт свидетельствует в пользу того, что sPD-L1 – значимый прогностический фактор для рака почки с высокой тканевой экспрессией данного белка. Полученные результаты позволяют предположить, что sPD-L1 более эффективно блокирует противоопухолевый иммунный ответ.

### Заключение

Результаты проведенного исследования говорят о необходимости дальнейшего комплексного изучения растворимых и тканевых маркеров для достижения реальной практической значимости. Клиническое значение растворимых форм контрольных точек иммунитета до сих пор остается противоречивым, хотя результаты настоящей работы свидетельствуют в пользу того, что именно растворимые формы данных белков приводят к эффективной локальной иммуносупрессии по сравнению с их тканевыми аналогами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ковалева О.В., Рашидова М.А., Самойлова Д.В. и др. Иммуносупрессорные особенности фенотипа стромы опухолей почки различных гистологических типов. Онкоурология 2020;16(2):29–35. [Kovaleva O.V., Rashidova M.A., Samoilova D.V. et al. Immunosuppressive peculiarities of stromal cells of various kidney tumor types. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(2):29–35. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-29-35
2. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Горячева И.О. и др. Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком: клинико-морфоло

гические корреляции. Онкоурология 2019;15(1):15–22. [Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Goryatcheva I.O. et al. Soluble forms of the immune check-point receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in blood serum of patients with renal cell carcinoma: clinical and pathologic correlations. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(1):15–22. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-15-22
3. Kumar B., Ghosh A., Datta C., Pal D.K. Role of PDL1 as a prognostic marker in renal cell carcinoma: a prospective observational study in eastern India. Ther Adv Urol 2019;11:1756287219868859. DOI: 10.1177/1756287219868859
4. Leite K.R., Reis S.T., Junior J.P. et al. PD-L1 expression in renal cell carcinoma clear cell type is related to unfavorable prognosis. Diagn Pathol 2015;10:189. DOI: 10.1186/s13000-015-0414-x
5. Li J., Wang P., Xu Y. Prognostic value of programmed cell death ligand 1 expression in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. PloS One 2017;12(6):e0179536. DOI: 10.1371/journal.pone.0179536
6. Kovaleva O.V., Rashidova M.A., Samoilova D.V. et al. Immunosuppressive phenotype of esophagus tumors stroma. Anal Cell Pathol (Amst) 2020;2020:5424780. DOI: 10.1155/2020/5424780
7. Minami K., Hiwatashi K., Ueno S. et al. Prognostic significance of CD68, CD163 and folate receptor-beta positive macrophages in hepatocellular carcinoma. Exp Ther Med 2018;15(5):4465–76. DOI: 10.3892/etm.2018.5959
8. Zhang Y., Cheng S., Zhang M. et al. High-infiltration of tumor-associated macrophages predicts unfavorable clinical outcome for node-negative breast cancer. PloS One 2013;8(9):e76147. DOI: 10.1371/journal.pone.0076147
9. Meshcheryakova A., Tamandl D., Bajna E. et al. B cells and ectopic follicular structures: novel players in anti-tumor programming with prognostic power for patients with metastatic colorectal cancer. PloS One 2014;9(6):e99008. DOI: 10.1371/journal.pone.0099008
10. Ковалева О.В., Грачев А.Н., Подлесная П.А. и др. PU.1 – ядерный маркер иммунокомпетентных клеток опухолевой стромы при колоректальном раке. Клиническая и экспериментальная морфология 2021;10(2):32–9. [Kovaleva O.V., Gratchev A.N., Podlesnaya P.A. et al. PU.1 is a nuclear marker of immunocompetent cells of the tumor stroma in colorectal cancer. Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya = Clinical and Experimental Morphology 2021;10(2):32–9. (In Russ.)]. DOI: 10.31088/CEM2021.10.2.32-39
11. Sjoberg E., Frodin M., Lovrot J. et al. A minority-group of renal cell cancer patients with high infiltration of CD20+B-cells is associated with poor prognosis. Br J Cancer 2018;119(7):840–6. DOI: 10.1038/s41416-018-0266-8

**Вклад авторов**
О.В. Ковалева: статистическая обработка данных, написание статьи;
А.Н. Грачев: анализ данных литературы, написание статьи;
Э.И. Макарова: получение экспериментальных данных;
С.Д. Бежанова: гистологический анализ удаленных опухолей;
И.С. Стилиди: научное редактирование текста;
В.Б. Матвеев: клиническая работа с пациентами, научное редактирование текста;
Н.Е. Кушлинский: разработка дизайна исследования, общее руководство работой, окончательное редактирование и одобрение текста рукописи.
**Authors' contributions**
O.V. Kovaleva: statistical data processing, article writing;
A.N. Gratchev: literature data analysis, article writing;
E.I. Makarova: obtaining experimental data;
S.D. Bezhanova: histological analysis of removed tumors;
I.S. Stilidi: scientific article editing;
V.B. Matveev: clinical work with patients, scientific article editing;
N.E. Kushlinskii: developing the research design, general leadership, final editing and approval of the text of the manuscript.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
О.В. Ковалева / O.V. Kovaleva: https://orcid.org/0000-0001-6132-9924
А.Н. Грачев / A.N. Gratchev: https://orcid.org/0000-0003-2137-1866
Э.И. Макарова / E.I. Makarova: https://orcid.org/0000-0002-3261-6729
С.Д. Бежанова / S.D. Bezhanova: https://orcid.org/0000-0001-7336-9210
И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: https://orcid.org/0000-0002-0493-1166
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: https://orcid.org/0000-0001-7748-9527
Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinskii: https://orcid.org/0000-0002-3898-4127

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-25-00082, https://rscf.ru/project/22-25-00082/).
**Funding.** The study was performed with the support of Russian Science Foundation (grant No. 22-25-00082, https://rscf.ru/project/22-25-00082/).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол от 25.11.2021.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
**Compliance with patient rights and principles of bioethics**
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol dated 25.11.2021.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 10.03.2022. **Принята к публикации:** 22.05.2022.
**Article submitted:** 10.03.2022. **Accepted for publication:** 22.05.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-29-38

CC BY 4.0

# Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (медиана выживаемости, кумулятивная выживаемость и выживаемость больных с учетом стадии заболевания). Популяционное исследование на уровне федерального округа. Часть 2

**В.М. Мерабишвили, А.К. Носов**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68*

**Контакты:** Вахтанг Михайлович Мерабишвили *MVM@niioncologii.ru*

**Введение.** В первой части нашего исследования мы представили закономерности динамики заболеваемости, смертности и достоверности учета в России злокачественных новообразований почки (С64).
В настоящей работе мы впервые в России представляем анализ эффективности проводимых в стране мероприятий противораковой борьбы, опираясь на главный критерий ее оценки – расчет показателей выживаемости, выполненный на основе вновь созданной базы данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России.
**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужила база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России с более чем 1 млн 350 тыс. наблюдений, в том числе 35 629 больных раком почки. Использованы стандартные методы обработки материалов Европейской ассоциации раковых регистров (программа EUROCARE).
**Результаты.** Результаты проведенного исследования позволили подтвердить, что рак почки относится к локализациям с низким уровнем летальности. В Северо-Западном федеральном округе России за 18 лет медиана выживаемости выросла с 4 до 6,5 года, 1-летняя выживаемость – с 68 до 78,5 % (или на 16,5 %), а кумулятивная 5-летняя наблюдаемая выживаемость – с 47,3 до 54,1 %, относительная – с 56,8 до 61,8 %.
Отмечен более высокий уровень кумулятивной 5-летней выживаемости больных раком почки среди женского населения по сравнению с мужским – 65,8 % против 43,9 %.
**Заключение.** Установлена положительная динамика ведущих аналитических показателей оценки противораковой борьбы – рост медианы выживаемости и кумулятивной 5-летней выживаемости больных раком почки.

**Ключевые слова:** рак почки, медиана выживаемости, кумулятивная наблюдаемая выживаемость, кумулятивная относительная выживаемость, стадия заболевания, Северо-Западный федеральный округ России, раковый регистр

**Для цитирования:** Мерабишвили В.М., Носов А.К. Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (медиана выживаемости, кумулятивная выживаемость и выживаемость больных с учетом стадии заболевания). Популяционное исследование на уровне федерального округа. Часть 2. Онкоурология 2022;18(2):29–38. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-29-38

## Situation with cancer care in Russia. Kidney cancer (median survival, cumulative survival, and survival of patients depending on their disease stage). Population-based study at the federal district level. Part 2

***V.M. Merabishvili, A.K. Nosov***

*N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia*

**Contacts:** Vahtang Mihaylovich Merabishvili *MVM@niioncologii.ru*

**Background.** In the first part of our study, we described the dynamics of kidney cancer (C64) incidence and mortality, as well as reliability of kidney cancer surveillance in Russia.
This study analyzed the effectiveness of cancer control measures in Russia by assessing patient survival using the data form the newly developed Population-based cancer registry of the North-Western Federal District.
**Materials and methods.** We used the data from the Population-based cancer registry of the North-Western Federal District of Russia that has more than 1,350,000 records, including 35,629 kidney cancer patients. Standard methods of the European Network of Cancer Registries (EUROCARE program) were used for data processing and analysis.
**Results.** Our findings confirmed that kidney cancer is characterized by a low death rate. Over the last 18 years, median survival of kidney cancer patients in the North-Western Federal District of Russia increased form 4 years to 6.5 years. The 1-year survival rate increased from 68 % to 78.5 % (by 16.5 %); 5-year cumulative observed survival increased from 47.3 % to 54.1 %; 5-year cumulative relative survival increased from 56.8 % to 61.8 %.
Female kidney cancer patients demonstrated higher 5-year cumulative survival rates than male patients (65.8 % *vs* 43.9 %).
**Conclusion.** We observed a positive dynamic of the main analytical indicators of cancer control, including an increase in the median survival and 5-year cumulative survival of kidney cancer patients.

**Keywords:** kidney cancer, median survival, cumulative observed survival, cumulative relative survival, disease stage, North-Western Federal District of Russia, cancer registry

**For citation:** Merabishvili V.M., Nosov A.K. Situation with cancer care in Russia. Kidney cancer (median survival, cumulative survival, and survival of patients depending on their disease stage). Population-based study at the federal district level. Part 2. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):29–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-29-38

Изучению выживаемости больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) мочеполовых путей на популяционном уровне (по международным стандартам) в России посвящено небольшое количество работ [1–4], хотя методологические разработки ведутся с 80-х годов XX века [1, 2, 5–9].

В первой части данного исследования мы рассмотрели в основном традиционные критерии оценки показателей рака почки (РП) – заболеваемость, смертность, достоверность учета, одногодичную и погодичную летальность [10]. В настоящей статье (часть 2) наше внимание сосредоточено на главном критерии оценки противораковых мероприятий – исследовании закономерностей динамики всех видов показателей выживаемости больных, проводимом на основе базы данных (БД) популяционного ракового регистра (ПРР) Северо-Западного федерального округа России (СЗФО РФ). Все расчеты показателей выполнены по международным стандартам программы EUROCARE [1, 2, 11–16].

### Медиана выживаемости

Медиана выживаемости – период, за который погибают 50 % больных [17].

Рак почки – локализация ЗНО с низким уровнем летальности, расчет медианы выживаемости осуществляется в годах в отличие от рака печени, пищевода, желудка, легкого, поджелудочной железы, сердца и некоторых других, при которых 50 % больных погибают в течение нескольких месяцев [1, 18].

В табл. 1 представлена динамика медианы выживаемости больных РП, проанализированная на основе БД ПРР СЗФО РФ. С учетом того что стандартизованные показатели заболеваемости и смертности населения России и СЗФО РФ практически совпадают (в 2018 г. для обоего пола заболеваемость – 10,01 и 10,19 $^0/_{0000}$; смертность – 3,1 и 3,2 $^0/_{0000}$) [19], мы можем полагать, что наши данные о выживаемости отражают состояние проблемы на всероссийском уровне. К сожалению, на других административных территориях раковые регистры такие разработки не осуществляют, кроме тех территорий, которые работают по нашим программам (Калужская, Самарская, Смоленская, Томская, Челябинская области и Краснодарский край).

Медиану выживаемости больных РП без учета пола мы можем проследить с 2000 по 2012 г., ее величина в СЗФО РФ выросла с 4 до 6,5 года. Для мужского населения, у которого выживаемость больных РП меньше, этот показатель можно проследить за 15 лет – с 2000 до 2015 г., его величина увеличилась с 2,7 до 3,7 года. Среди женского населения медиану выживаемости больных РП мы можем проследить только до 2011 г., ее величина за этот период возросла с 6,4 до 7,6 года. Оценить медиану выживаемости для больных, учтенных в 2018 г., мы сможем не ранее чем в 2030–2031 гг.

### Кумулятивная выживаемость

В табл. 2, 3 представлена динамика показателей 1–5-летней кумулятивной наблюдаемой и относительной выживаемости больных РП в СЗФО РФ с 2000 по 2018 г. В целом для обоего пола 1-летняя выживаемость возросла с 68,0 до 78,5 % (или на 15,4 %), следовательно, на первом году наблюдения погибали от 32 до 21,5 % больных.

По данным государственной отчетности (форма № 7), летальность больных РП немного занижена: по России ее величина составляет 19,8 %, по СЗФО РФ – 13,6 %

**Таблица 1.** *Медиана выживаемости больных раком почки (С64) в Северо-Западном федеральном округе России (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России), лет*

**Table 1.** *Median survival of kidney cancer patients (C64) in the North-Western Federal District of Russia (Population-based cancer registry of the North-Western Federal District of Russia), years*

| Пол Gender | 2000 г. 2000 | 2001 г. 2001 | 2002 г. 2002 | 2003 г. 2003 | 2004 г. 2004 | 2005 г. 2005 | 2006 г. 2006 | 2007 г. 2007 | 2008 г. 2008 | 2009 г. 2009 | 2010 г. 2010 | 2011 г. 2011 | 2012 г. 2012 | 2013 г. 2013 | 2014 г. 2014 | 2015 г. 2015 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Оба Both | 4 | 4 | 4,8 | 4,7 | 4,5 | 5,9 | 4,6 | 6,2 | 6,7 | 6,4 | 6,7 | 6,9 | 6,5 | – | – | – |
| Мужской Male | 2,7 | 2,7 | 3,7 | 3,1 | 3 | 4,2 | 3,2 | 4,3 | 4,8 | 4,7 | 4,7 | 5,5 | 5,4 | 4,5 | 3,7 | – |
| Женский Female | 6,4 | 6,8 | 6,2 | 7,4 | 6,8 | 8,5 | 6,2 | 9,7 | 9,2 | 8,8 | 8,2 | 7,6 | – | – | – | – |

**Таблица 2.** *Кумулятивная наблюдаемая выживаемость больных раком почки (С64) в Северо-Западном федеральном округе России (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России)*

**Table 2.** *Cumulative observed survival of kidney cancer patients (C64) in the North-Western Federal District of Russia (Population-based cancer registry of the North-Western Federal District of Russia)*

| Год Year | Оба пола Both genders | | | | | | Мужчины Males | | | | | | Женщины Females | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Число заболевших, *n* Number of patients, *n* | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | | Число заболевших, *n* Number of patients, *n* | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | | Число заболевших, *n* Number of patients, *n* | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | |
| | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th |
| 2000 | 1348 | 68,0 | 58,9 | 53,1 | 49,9 | 47,3 | 701 | 63,7 | 54,2 | 47,9 | 44,3 | 41,5 | 647 | 72,6 | 64,0 | 58,7 | 56,1 | 53,6 |
| 2001 | 1426 | 69,0 | 59,1 | 53,3 | 49,9 | 46,6 | 745 | 64,2 | 54,0 | 48,3 | 44,2 | 40,3 | 681 | 74,2 | 64,8 | 58,7 | 56,4 | 53,6 |
| 2002 | 1443 | 69,4 | 61,2 | 56,2 | 52,5 | 49,4 | 791 | 66,0 | 57,3 | 52,1 | 49,2 | 46,3 | 652 | 73,5 | 65,9 | 61,2 | 56,5 | 53,2 |
| 2003 | 1577 | 67,8 | 61,1 | 55,7 | 52,2 | 48,9 | 843 | 62,8 | 55,9 | 50,2 | 46,6 | 43,3 | 734 | 73,5 | 67,1 | 62,1 | 58,9 | 55,5 |
| 2004 | 1675 | 68,1 | 60,5 | 55,5 | 52,1 | 48,0 | 907 | 64,2 | 55,3 | 50,0 | 46,4 | 41,5 | 768 | 72,7 | 66,5 | 61,9 | 58,7 | 55,5 |
| 2005 | 1521 | 71,8 | 64,4 | 59,6 | 55,5 | 52,5 | 815 | 68,9 | 59,8 | 54,6 | 50,7 | 47,6 | 706 | 75,1 | 69,6 | 65,3 | 61,0 | 58,3 |
| 2006 | 1661 | 69,7 | 60,2 | 54,8 | 51,7 | 48,8 | 907 | 67,2 | 56,9 | 50,6 | 47,5 | 44,8 | 754 | 72,7 | 64,3 | 59,9 | 56,7 | 53,7 |
| 2007 | 1791 | 71,5 | 64,4 | 59,7 | 55,7 | 53,0 | 952 | 68,1 | 60,5 | 55,8 | 50,9 | 47,4 | 839 | 75,4 | 69,0 | 64,2 | 61,2 | 59,4 |
| 2008 | 1855 | 74,5 | 66,8 | 61,3 | 56,7 | 53,9 | 982 | 71,0 | 62,6 | 56,9 | 52,7 | 49,3 | 873 | 78,4 | 71,6 | 66,2 | 61,4 | 59,0 |
| 2009 | 1877 | 75,0 | 67,3 | 61,9 | 58,1 | 53,9 | 1018 | 72,9 | 63,2 | 57,5 | 53,0 | 48,4 | 859 | 77,5 | 72,2 | 67,2 | 64,1 | 60,4 |
| 2010 | 1852 | 76,3 | 67,3 | 62,6 | 58,9 | 55,3 | 989 | 73,2 | 62,8 | 56,5 | 52,6 | 48,9 | 863 | 79,9 | 72,6 | 69,9 | 66,5 | 62,9 |
| 2011 | 1914 | 75,4 | 67,4 | 63,0 | 59,5 | 55,9 | 1028 | 71,8 | 63,3 | 58,8 | 55,1 | 51,7 | 886 | 79,5 | 72,1 | 67,9 | 64,5 | 60,7 |
| 2012 | 1985 | 78,6 | 71,5 | 66,9 | 62,5 | 59,5 | 1033 | 74,5 | 65,7 | 60,8 | 56,2 | 53,1 | 952 | 83,1 | 77,9 | 73,5 | 69,4 | 66,6 |
| 2013 | 1977 | 78,2 | 71,8 | 67,0 | 63,2 | 58,9 | 1048 | 74,7 | 67,0 | 61,4 | 57,9 | 53,3 | 929 | 82,1 | 77,2 | 73,3 | 69,2 | 65,2 |
| 2014 | 2145 | 78,9 | 72,2 | 67,6 | 62,4 | 54,1 | 1138 | 74,6 | 65,5 | 60,7 | 55,2 | 43,9 | 1007 | 83,8 | 79,8 | 75,3 | 70,5 | 65,8 |
| 2015 | 2302 | 79,6 | 71,1 | 64,7 | 54,8 | | 1217 | 76,4 | 65,5 | 58,6 | 47,0 | | 1085 | 83,2 | 77,3 | 71,8 | 64,0 | |
| 2016 | 2400 | 80,6 | 71,7 | 61,5 | | | 1290 | 78,4 | 68,3 | 56,8 | | | 1110 | 83,3 | 75,7 | 67,1 | | |
| 2017 | 2520 | 77,7 | 65,4 | | | | 1385 | 74,9 | 61,2 | | | | 1135 | 81,3 | 70,8 | | | |
| 2018 | 2360 | 78,5 | | | | | 1285 | 76,2 | | | | | 1075 | 81,2 | | | | |

**Таблица 3.** *Кумулятивная относительная выживаемость больных раком почки (С64) в Северо-Западном федеральном округе России (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России)*

**Table 3.** *Cumulative relative survival of kidney cancer patients (C64) in the North-Western Federal District of Russia (Population-based cancer registry of the North-Western Federal District of Russia)*

| Год Year | Оба пола Both genders | | | | | | Мужчины Males | | | | | | Женщины Females | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Число заболевших, *n* Number of patients, *n* | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | | Число заболевших, *n* Number of patients, *n* | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | | Число заболевших, *n* Number of patients, *n* | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | |
| | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th |
| 2000 | 1348 | 70,6 | 63,4 | 59,2 | 57,8 | 56,8 | 701 | 66,8 | 59,4 | 55,0 | 53,3 | 52,3 | 647 | 74,8 | 67,7 | 63,7 | 62,7 | 61,6 |
| 2001 | 1426 | 71,6 | 63,8 | 59,7 | 58,2 | 56,5 | 745 | 67,1 | 59,1 | 55,5 | 53,1 | 50,7 | 681 | 76,6 | 68,9 | 64,4 | 63,7 | 62,7 |
| 2002 | 1443 | 72,1 | 66,0 | 62,8 | 60,8 | 59,4 | 791 | 69,0 | 62,6 | 59,4 | 58,4 | 57,3 | 652 | 75,9 | 70,1 | 67,0 | 63,8 | 62,0 |
| 2003 | 1577 | 70,5 | 65,8 | 62,1 | 60,2 | 58,3 | 843 | 65,9 | 61,1 | 57,1 | 55,0 | 53,1 | 734 | 75,9 | 71,2 | 67,8 | 66,2 | 64,3 |
| 2004 | 1675 | 70,7 | 65,0 | 61,6 | 59,7 | 56,9 | 907 | 67,1 | 60,1 | 56,5 | 54,5 | 50,6 | 768 | 75,0 | 70,5 | 67,4 | 65,7 | 63,9 |
| 2005 | 1521 | 74,5 | 69,0 | 66,0 | 63,6 | 62,3 | 815 | 71,9 | 64,9 | 61,6 | 59,4 | 58,0 | 706 | 77,5 | 73,7 | 71,0 | 68,3 | 67,1 |
| 2006 | 1661 | 72,1 | 64,4 | 60,4 | 58,9 | 57,4 | 907 | 69,9 | 61,4 | 56,8 | 55,3 | 54,1 | 754 | 74,9 | 67,9 | 64,9 | 63,1 | 61,4 |
| 2007 | 1791 | 73,8 | 68,4 | 65,1 | 62,5 | 61,1 | 952 | 70,6 | 65,0 | 62,0 | 58,6 | 56,4 | 839 | 77,3 | 72,3 | 68,7 | 67,0 | 66,4 |
| 2008 | 1855 | 76,8 | 71,0 | 67,1 | 63,9 | 62,4 | 982 | 73,6 | 67,1 | 63,2 | 60,4 | 58,6 | 873 | 80,5 | 75,3 | 71,4 | 67,7 | 66,7 |
| 2009 | 1877 | 77,5 | 71,7 | 67,9 | 65,4 | 62,4 | 1018 | 75,5 | 67,9 | 63,8 | 60,8 | 57,3 | 859 | 79,8 | 76,2 | 72,6 | 70,9 | 68,3 |
| 2010 | 1852 | 78,9 | 71,6 | 68,5 | 66,3 | 64,1 | 989 | 76,0 | 67,4 | 62,6 | 60,1 | 57,8 | 863 | 82,2 | 76,5 | 75,4 | 73,6 | 71,4 |
| 2011 | 1914 | 77,5 | 71,1 | 68,3 | 66,1 | 63,9 | 1028 | 74,1 | 67,3 | 64,4 | 62,3 | 60,3 | 886 | 81,4 | 75,4 | 72,6 | 70,5 | 67,9 |
| 2012 | 1985 | 80,8 | 75,4 | 72,4 | 69,6 | 68,2 | 1033 | 77,0 | 69,9 | 66,8 | 63,9 | 62,5 | 952 | 85,0 | 81,3 | 78,4 | 75,7 | 74,3 |
| 2013 | 1977 | 80,2 | 75,6 | 72,5 | 70,3 | 67,2 | 1048 | 76,9 | 71,1 | 67,3 | 65,5 | 62,2 | 929 | 83,9 | 80,6 | 78,2 | 75,6 | 72,8 |
| 2014 | 2145 | 81,0 | 76,0 | 73,0 | 69,2 | 61,6 | 1138 | 76,9 | 69,6 | 66,5 | 62,4 | 51,2 | 1007 | 85,7 | 83,1 | 80,1 | 76,6 | 73,2 |
| 2015 | 2302 | 81,9 | 75,1 | 70,2 | 61,1 | | 1217 | 78,9 | 69,8 | 64,3 | 53,2 | | 1085 | 85,2 | 81,0 | 76,9 | 70,2 | |
| 2016 | 2400 | 82,9 | 75,6 | 66,5 | | | 1290 | 80,8 | 72,6 | 62,2 | | | 1110 | 85,3 | 79,1 | 71,7 | | |
| 2017 | 2520 | 79,9 | 69,0 | | | | 1385 | 77,3 | 65,1 | | | | 1135 | 83,2 | 74,1 | | | |
| 2018 | 2360 | 80,7 | | | | | 1285 | 78,6 | | | | | 1075 | 83,1 | | | | |

[19]. Анализ БД ПРР любой административной территории свидетельствует, что на 1-м году наблюдения на популяционном уровне погибают не менее 20 % первично учтенных больных РП. В ведущих клиниках этот показатель может быть значительно лучше. К 5-му году наблюдения (5-летняя выживаемость) из первично учтенных больных выживают более 50 % заболевших среди как мужского, так и женского населения, с более благоприятным уровнем среди женщин (рис. 1, 2, табл. 4, 5).

Показатель относительной выживаемости – отношение рассчитанного показателя наблюдаемой выживаемости к гипотетическому показателю ожидаемой выживаемости (используется для популяционных исследований). Для РП он на 2,0 % выше для 1-летней выживаемости и на 6–7 % выше для 5-летней.

Во всех международных исследованиях, проводимых на популяционном уровне, осуществляется сравнение только по показателю относительной выживаемости [1, 2, 5, 11–16, 20].

### Пятилетняя выживаемость с учетом стадии заболевания

На рис. 1–3 представлена динамика 5-летней наблюдаемой выживаемости больных РП в СЗФО РФ за 3 периода 2000–2004, 2005–2009 и 2010–2014 гг. для мужчин, женщин и обоего пола. Для удобства представления

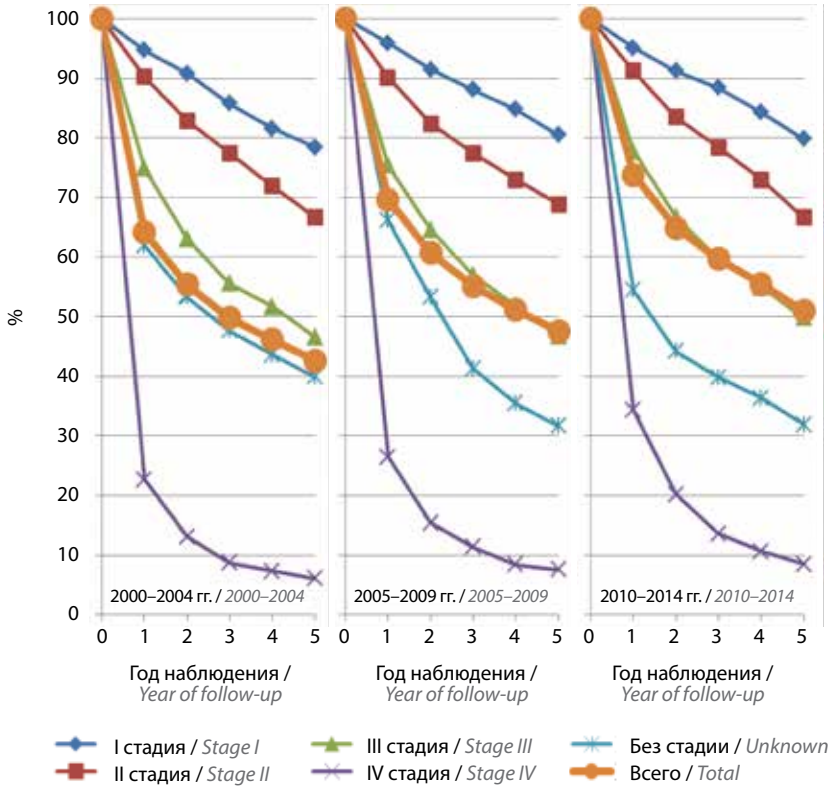



**Рис. 1.** *Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных раком почки (С64) в Северо-Западном федеральном округе с учетом стадии заболевания. Мужчины (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России)*
**Fig. 1.** *Dynamics of 5-year observed survival of kidney cancer patients (C64) in the North-Western Federal District depending on their disease stage. Males (Population-based cancer registry of the North-Western Federal District of Russia)*

**Таблица 4.** *Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных раком почки (С64) в Северо-Западном федеральном округе с учетом стадии заболевания. Мужчины (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России)*
**Table 4.** *Dynamics of 5-year observed survival of kidney cancer patients (C64) in the North-Western Federal District depending on their disease stage. Males (Population-based cancer registry of the North-Western Federal District of Russia)*

| Стадия Stage | 2000–2004 гг. 2000–2004 | | | | | | 2005–2009 гг. 2005–2009 | | | | | | 2010–2014 гг. 2010–2014 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *n* (%) | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | | *n* (%) | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | | *n* (%) | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | |
| | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th |
| I | 472 (11,8) | 94,7 | 90,8 | 85,8 | 81,6 | 78,4 | 970 (20,8) | 95,9 | 91,5 | 88,1 | 84,8 | 80,5 | 1622 (30,9) | 95,1 | 91,2 | 88,4 | 84,3 | 79,8 |
| II | 900 (22,6) | 90,2 | 82,9 | 77,4 | 71,9 | 66,7 | 956 (20,5) | 90,1 | 82,4 | 77,4 | 73,0 | 68,9 | 1024 (19,6) | 91,2 | 83,5 | 78,4 | 73,0 | 66,6 |
| III | 944 (23,7) | 74,9 | 63,1 | 55,6 | 51,7 | 46,6 | 1147 (24,5) | 75,4 | 64,6 | 57,0 | 51,7 | 46,8 | 1040 (19,9) | 77,8 | 66,7 | 59,6 | 55,0 | 49,8 |
| IV | 1119 (28,1) | 22,7 | 13,1 | 8,7 | 7,3 | 6,1 | 1138 (24,3) | 26,5 | 15,4 | 11,4 | 8,4 | 7,6 | 1237 (23,6) | 34,3 | 20,2 | 13,6 | 10,6 | 8,5 |
| Без стадии Unknown | 552 (13,8) | 61,9 | 53,3 | 47,7 | 43,6 | 39,9 | 463 (9,9) | 66,1 | 53,3 | 41,3 | 35,5 | 31,7 | 313 (6,0) | 54,4 | 44,2 | 39,8 | 36,4 | 31,9 |
| *Всего Total* | 3987 (100) | 64,2 | 55,4 | 49,8 | 46,2 | 42,6 | 4674 (100) | 69,7 | 60,7 | 55,2 | 51,1 | 47,6 | 5236 (100) | 73,8 | 64,9 | 59,7 | 55,5 | 51,0 |

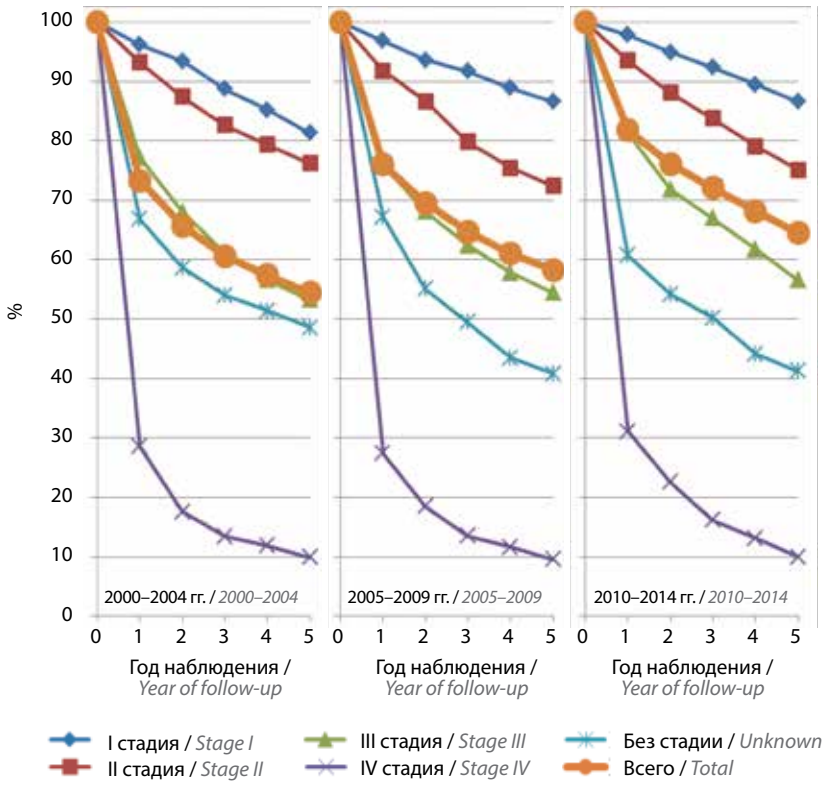



**Рис. 2.** *Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных раком почки (С64) в Северо-Западном федеральном округе с учетом стадии заболевания. Женщины (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России)*
**Fig. 2.** *Dynamics of 5-year observed survival of kidney cancer patients (C64) in the North-Western Federal District depending on their disease stage. Females (Population-based cancer registry of the North-Western Federal District of Russia)*

**Таблица 5.** *Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных раком почки (С64) в Северо-Западном федеральном округе с учетом стадии заболевания. Женщины (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России)*
**Table 5.** *Dynamics of 5-year observed survival of kidney cancer patients (C64) in the North-Western Federal District depending on their disease stage. Females (Population-based cancer registry of the North-Western Federal District of Russia)*

| Стадия Stage | 2000–2004 гг. 2000–2004 | | | | | | 2005–2009 гг. 2005–2009 | | | | | | 2010–2014 гг. 2010–2014 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *n* (%) | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | | *n* (%) | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | | *n* (%) | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | |
| | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th |
| I | 502 (14,4) | 96,2 | 93,4 | 88,7 | 85,2 | 81,3 | 1023 (25,4) | 96,8 | 93,6 | 91,7 | 88,9 | 86,6 | 1831 (39,5) | 97,8 | 94,9 | 92,4 | 89,5 | 86,6 |
| II | 908 (26,0) | 93,2 | 87,4 | 82,6 | 79,3 | 76,2 | 912 (22,6) | 91,8 | 86,7 | 79,8 | 75,5 | 72,4 | 939 (20,3) | 93,5 | 88,1 | 83,8 | 79,1 | 75,1 |
| III | 890 (25,6) | 77,2 | 68,0 | 61,2 | 56,6 | 53,3 | 1000 (24,8) | 76,0 | 68,1 | 62,4 | 57,8 | 54,4 | 901 (19,4) | 81,3 | 71,8 | 67,0 | 61,8 | 56,6 |
| IV | 664 (19,1) | 28,5 | 17,6 | 13,4 | 11,9 | 9,9 | 652 (16,2) | 27,4 | 18,5 | 13,5 | 11,6 | 9,6 | 641 (13,8) | 31,1 | 22,6 | 16,2 | 13,1 | 10,0 |
| Без стадии Unknown | 518 (14,9) | 66,8 | 58,6 | 54,0 | 51,4 | 48,6 | 444 (11,0) | 67,2 | 55,1 | 49,5 | 43,5 | 40,8 | 325 (7,0) | 60,7 | 54,2 | 50,2 | 44,1 | 41,2 |
| *Всего Total* | 3482 (100) | 73,3 | 65,7 | 60,6 | 57,4 | 54,4 | 4031 (100) | 76,0 | 69,5 | 64,7 | 61,0 | 58,3 | 4637 (100) | 81,8 | 76,1 | 72,1 | 68,2 | 64,5 |

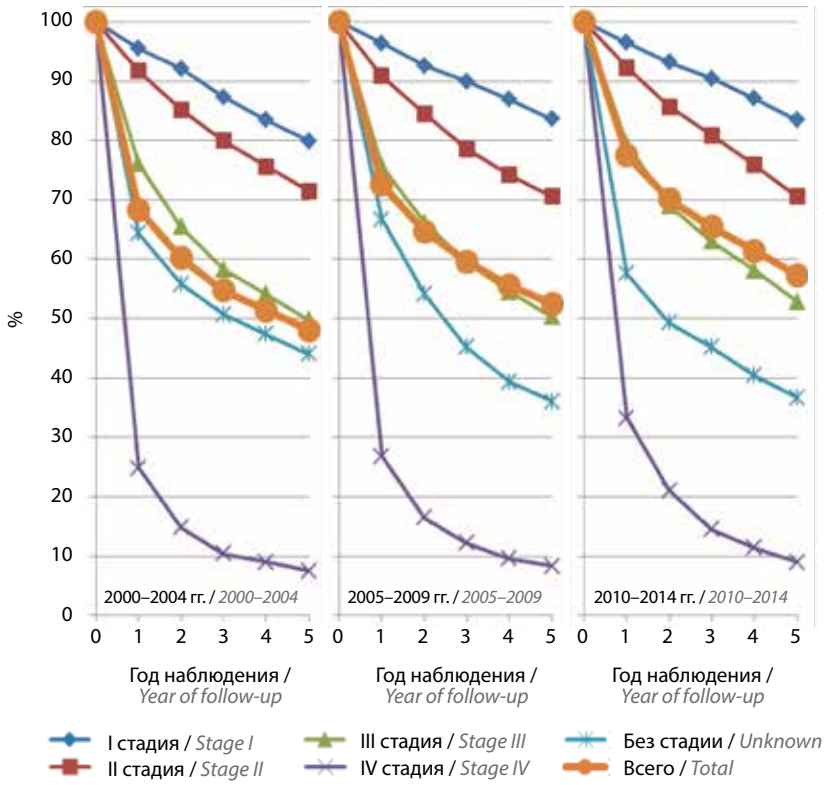



**Рис. 3.** *Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных раком почки (C64) в Северо-Западном федеральном округе с учетом стадии заболевания. Оба пола (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России)*

**Fig. 3.** *Dynamics of 5-year observed survival of kidney cancer patients (C64) in the North-Western Federal District depending on their disease stage. Both genders (Population-based cancer registry of the North-Western Federal District of Russia)*

**Таблица 6.** *Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных раком почки (C64) в Северо-Западном федеральном округе с учетом стадии заболевания. Оба пола (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России)*

**Table 6.** *Dynamics of 5-year observed survival of kidney cancer patients (C64) in the North-Western Federal District depending on their disease stage. Both genders (Population-based cancer registry of the North-Western Federal District of Russia)*

| Стадия Stage | 2000–2004 гг. 2000–2004 | | | | | | 2005–2009 гг. 2005–2009 | | | | | | 2010–2014 гг. 2010–2014 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *n* (%) | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | | *n* (%) | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | | *n* (%) | Год наблюдения, % Year of follow-up, % | | | | |
| | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th | | 1-й 1st | 2-й 2nd | 3-й 3rd | 4-й 4th | 5-й 5th |
| I | 974 (13,0) | 95,5 | 92,1 | 87,3 | 83,5 | 79,9 | 1993 (22,8) | 96,4 | 92,6 | 90,0 | 86,9 | 83,6 | 3453 (34,9) | 96,5 | 93,2 | 90,5 | 87,1 | 83,5 |
| II | 1808 (24,2) | 91,7 | 85,2 | 80,0 | 75,6 | 71,5 | 1868 (21,5) | 90,9 | 84,5 | 78,6 | 74,2 | 70,6 | 1963 (19,9) | 92,3 | 85,7 | 80,9 | 75,9 | 70,6 |
| III | 1834 (24,6) | 76,0 | 65,5 | 58,3 | 54,1 | 49,8 | 2147 (24,7) | 75,7 | 66,2 | 59,5 | 54,5 | 50,3 | 1941 (19,7) | 79,4 | 69,0 | 63,0 | 58,1 | 52,9 |
| IV | 1783 (23,9) | 24,8 | 14,8 | 10,4 | 9,0 | 7,5 | 1790 (20,6) | 26,8 | 16,5 | 12,2 | 9,6 | 8,3 | 1878 (19,0) | 33,2 | 21,0 | 14,5 | 11,4 | 9,0 |
| Без стадии Unknown | 1070 (14,3) | 64,3 | 55,8 | 50,7 | 47,3 | 44,0 | 907 (10,4) | 66,7 | 54,2 | 45,2 | 39,3 | 36 | 638 (6,5) | 57,6 | 49,3 | 45,2 | 40,4 | 36,7 |
| *Всего Total* | 7469 (100) | 68,4 | 60,2 | 54,8 | 51,4 | 48,1 | 8705 (100) | 72,6 | 64,7 | 59,6 | 55,6 | 52,5 | 9873 (100) | 77,5 | 70,1 | 65,5 | 61,4 | 57,3 |

характера динамических процессов рис. 1–3 сопровождены сводными табл. 4–6, дополненными удельными весами распределения больных по стадиям заболевания.

Обобщение данных по пятилеткам повышает надежность исчисленных показателей и нивелирует возможные случайные отклонения при анализе динамических рядов по каждому году наблюдения.

Из рис. 4 и табл. 6 видно, что удельный вес ранних стадий РП составляет от 37,2 до 54,8 %; в России (форма № 7, 2019 г.) и СЗФО РФ эти показатели несколько завышены – 64,4 и 64,7 % соответственно [21]. На некоторых территориях России по форме № 7 с I стадией РП выявляют более 70 % всех учтенных больных, что свидетельствует о дефектах диагностики. Однако мы полагаем, что в большей мере это административное давление на главных врачей с требованием увеличить долю больных с ранними стадиями (это общее негласное требование для всех учтенных случаев ЗНО). По многим другим локализациям ЗНО такое же положение, в том числе для больных со ЗНО с высоким уровнем летальности, которые погибают в течение 3–7 мес. Вместе с тем совершенно очевиден успех комбинированного и комплексного лечения больных данной группы. Для обоего пола 5-летняя наблюдаемая выживаемость больных РП за 3 периода возросла с 48,1 до 57,3 % (см. рис. 3, табл. 6), среди мужчин – с 42,6 до 51,0 % (см. рис. 1, табл. 4), среди женщин – с 54,4 до 64,5 % (см. рис. 2, табл. 5). Относительная выживаемость была на 6–8 % выше.

Мы проанализировали особенности 5-летней выживаемости больных РП среди лиц младших и старших возрастных групп в СЗФО РФ. Среди мужского населения в возрастной группе до 60 лет за 3 периода наблюдения 5-летняя выживаемость возросла с 53,0 до 61,5 %, среди лиц в возрасте 60 лет и старше этот показатель увеличился, но значительно скромнее – с 32,5 до 41,9 %.

Среди женского населения в возрасте до 55 лет отмечены самые благоприятные уровни 5-летней выживаемости больных РП – 74,4–82,0 %. У женщин в возрасте 55 лет и старше 5-летняя выживаемость возросла с более низких уровней – с 47,2 до 60,3 %.

БД ПРР СЗФО РФ позволяет более объективно опираться на данные распределения удельных весов ранних (I и II) стадий заболевания больных предпенсионного и пенсионного возраста. В настоящее время продолжается дискуссия о необходимости перехода при определении удельных весов ранних и других стадий опухолевого процесса на 8-й пересмотр классификации TNM. Наверное, это правильно, но для популяционного уровня рано. Результаты нашего исследования по г. Санкт-Петербургу показали, что из поступивших первичных учетных документов на больных со ЗНО отметку TNM имели только 50 %. При этом выборочная проверка качества заполненных карт с отметкой TNM (по стационарам города) выявила до 80 % регистрационных карт с неверно указанным кодом TNM. Таким образом, можно сделать вывод о том, что в настоящее время проведение аналитических разработок с учетом TNM на популяционном уровне преждевременно. Однако мы полагаем, что в стационарах эта запись в истории болезни должна быть обязательна, особенно при проведении рандомизированных клинических испытаний.

Результаты нашего исследования показали, что среди мужского населения младше 60 лет удельный вес ранних стадий РП составлял 55,1 %, в возрасте 60 лет и старше – 46,5 %. Среди женского населения в возрасте до 55 лет этот показатель составлял 68,0 %, в возрасте 55 лет и старше – 57,7 %.

Важно обратить внимание, что из государственной отчетности нет возможности рассмотреть показатели не только по возрастным группам, но даже отдельно для мужчин и женщин.

Мы не раз обращали внимание на то, что **форма № 7 компонуется вне БД раковых регистров**, что значительно снижает надежность многих широко используемых аналитических показателей. Для принятия необходимых решений по совершенствованию противораковых мероприятий необходимо при анализе материалов онкологической службы **переходить на международный стандарт и использовать БД раковых регистров**, функционирующие во всех административных территориях России.

Таким образом, проведенное исследование впервые в России позволило раскрыть реальное состояние эффективности противораковых мероприятий, выявить сильные и слабые стороны ее деятельности. Поскольку проведенное исследование разделено на 2 части (часть 1 опубликована в журнале «Онкоурология» № 2, том 17, 2021 г. [10]), приводимые выводы резюмируют обе части:

- рост заболеваемости ЗНО почки соответствует закономерностям мирового тренда;
- практически не выявлено различий в уровнях повозрастных показателей ЗНО почки в России и США;
- заболеваемость растет, смертность (в стандартизованных показателях) снижается;
- выявлены дефекты в существующей форме государственной отчетности, занижающей реальный уровень летальности больных со ЗНО почки на первом году наблюдения практически в 2 раза. Значительно завышен удельный вес ранних стадий ЗНО почки;
- выявлены положительные тенденции достоверности учета больных со ЗНО почки;
- летальность больных на первом году наблюдения с 2000 по 2018 г. снизилась с 32,0 до 21,5 %;
- возросли все показатели выживаемости больных со ЗНО почки:
  – медиана выживаемости – с 4 до 6,5 года,

– выживаемость больных на первом году наблюдения – с 68,0 до 78,5 % (или на 15,4 %),
– 5-летняя выживаемость больных – с 47,3 до 54,1 % (или на 14,4 %),
– 5-летняя выживаемость среди мужского населения – с 41,5 до 43,9 %, среди женского – с 53,6 до 65,8 %;

- установлены более высокие показатели выживаемости среди лиц младших возрастных групп, особенно среди женского населения;
- более благоприятно распределены ранние стадии ЗНО почки среди лиц предпенсионного возраста.

Для получения реального представления о состоянии онкологической службы России необходимо переходить на международный стандарт – шире использовать БД ПРР на популяционном уровне, обязательно исчислять показатели наблюдаемой и относительной выживаемости больных со ЗНО почки и других локализаций мочеполовой системы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск 2. Часть I. СПб.: КОСТА, 2011. 330 с. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Issue 2. Part I. Saint Petersburg: KOSTA, 2011. 330 p. (In Russ.)].
2. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск 2. Часть II. СПб.: КОСТА, 2011. 408 с. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Issue 2. Part II. Saint Petersburg: KOSTA, 2011. 408 p. (In Russ.)].
3. Мерабишвили В.М., Манихас Г.М. Злокачественные новообразования почки. Заболеваемость, смертность, аналитические показатели, выживаемость. Амбулаторная онкология: новые возможности. Материалы научно-практической конференции с международным участием. 12–13 октября 2017 г. СПб.: Гиппократ, 2017. С. 10–13. [Merabishvili V.M., Manikhas G.M. Malignant kidney tumors. Incidence, mortality, analytical parameters, and survival. Outpatient oncology: new opportunities. Proceedings of the international conference. 12–13 October 2017. Saint Petersburg: Gippokrat, 2017. P. 10–13. (In Russ.)].
4. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2007. С. 232–249. [Malignant tumors in Russia in 2005 (incidence and mortality). Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGU MNIOI im. P.A. Gertsena Roszdrava, 2007. Pp. 232–249. (In Russ.)].
5. Березкин Д.П. Методы изучения выживаемости онкологических больных. Методические рекомендации. Л., 1982. 24 с. [Berezkin D.P. Methods of studying survival in cancer patients. Methodical guideline. Leningrad, 1982. 24 p. (In Russ.)].
6. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск 5. Под ред. А.М. Беляева, А.М. Щербакова. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2020. 236 с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. Issue 5. Eds.: A.M. Belyaev, A.M. Shcherbakov. Saint Petersburg: T8 Izdatel'skie tekhnologii, 2020. 236 p. (In Russ.)].
7. Напалков Н.П., Березкин Д.П. Принципы и методы изучения выживаемости онкологических больных. Вопросы онкологии 1982;28(8):10–3. [Napalkov N.P., Berezkin D.P. Principles and methods of studying survival in cancer patients. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 1982;28(8):10–3. (In Russ.)].
8. Организация и эксплуатация популяционного ракового регистра. Методические рекомендации. Под ред. А.В. Елисеевой. М., 2001. 14 с. [Organization and use of the population-based cancer registry. Methodical guideline. Ed.: A.V. Eliseeva. Moscow, 2001. 14 p. (In Russ.)].
9. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии. Практическое пособие. Под ред. А.В. Елисеевой. М., 2005. 43 с. [Characteristics and methods of calculating statistical parameters used in oncology. Practical guide. Ed.: A.V. Eliseeva. Moscow, 2005. 43 p. (In Russ.)].
10. Мерабишвили В.М., Полторацкий А.Н., Носов А.К. и др. Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (заболеваемость, смертность, достоверность учета, одногодичная и погодичная летальность, гистологическая структура). Часть 1. Онкоурология 2021;17(2):182–94. [Merabishvili V.M., Poltorackiy A.N., Nosov A.K. et al. The state of oncology care in Russia. Kidney cancer (morbidity, mortality, index of accuracy, one-year and year-by-year mortality, histological structure). Part 1. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):182–94. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194
11. Berrino F., Sant M., Verdecchia V. et al. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
12. Berrino F., Capocaccia R., Coleman M.P. et al. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
13. Sant M., Aareleid T., Berrino F. et al. EUROCARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–94. Ann Oncol 2003;14(Suppl 5):v61–118. DOI: 10.1093/annonc/mdg754
14. Gatta G., Zigon G., Capocaccia R. et al. Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002. Eur J Cancer 2009;45(6):992–1005. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.11.042
15. De Angelis R., Sant M., Coleman M.P. et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 – a population-based study. Lancet Oncol 2014;15(1):23–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1
16. Gatta G., Botta L., Rossi S. et al. Childhood cancer survival in Europe 1997–2007: results of EUROCARE-5 – a population-based study. Lancet Oncol 2014;15(1):35–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70548-5
17. Мерабишвили В.М. Медико-статистический терминологический словарь. Методическое пособие для врачей, ординаторов, аспирантов и научных сотрудников. Выпуск 2. СПб., 2020. 145 с. [Merabishvili V.M. Medical and statistical glossary. Methodical manual for doctors, residents, postgraduates, and researchers. Issue 2. Saint Petersburg, 2020. 145 p. (In Russ.)].
18. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск 4. Под ред. А.М. Беляева. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2018. 444 с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West

Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Issue 4. Ed.: A.M. Belyaev. Saint Petersburg: T8 Izdatel'skie tekhnologii, 2018. 444 p. (In Russ.)].
19. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
20. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России. Выпуск 2. Под ред. А.М. Беляева. СПб.: Ладога, 2015. 556 с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-Western Federal District of Russia. Issue 2. Ed.: A.M. Belyaev. Saint Petersburg: Ladoga, 2015. 556 p. (In Russ.)].
21. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].

**Вклад авторов**
В.М. Мерабишвили: разработка дизайна исследования, создание базы данных ракового регистра Северо-Западного федерального округа России, написание текста статьи;
А.К. Носов: обзор публикаций, анализ клинических материалов.
**Authors' contributions**
V.M. Merabishvili: developing the research design, creation of a database of the cancer register of the North-Western Federal District of Russia, article writing;
A.K. Nosov: review of publications, analysis of clinical materials.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
В.М. Мерабишвили / V.M. Merabishvili: https://orcid.org/0000-0002-1521-455X
А.К. Носов / A.K. Nosov: https://orcid.org/0000-0003-3850-7109

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.
**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 11.01.2022. **Принята к публикации:** 24.04.2022.
**Article submitted:** 11.01.2022. **Accepted for publication:** 24.04.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-39-57

CC BY 4.0

# Показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком при лечении ленватинибом в комбинации с пембролизумабом или эверолимусом по сравнению с монотерапией сунитинибом (CLEAR): рандомизированное клиническое исследование III фазы*

**R. Motzer[1], C. Porta[2, 3], B. Alekseev[4], S.Y. Rha[5], T.K. Choueiri[6], M.J. Mendez-Vidal[7], S.H. Hong[8], A. Kapoor[9], J.C. Goh[10], M. Eto[11], L. Bennett[12], J. Wang[12], J.J. Pan[13], T.L. Saretsky[14], R.F. Perini[14], C.S. He[13], K. Mody[13], D. Cella[15]**

[1]*Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США;*
[2]*Interdisciplinary Department of Medicine, University of Bari "A Moro"; Бари, Италия;*
[3]*Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Pavia; Павия, Италия;*
[4]*Department of Oncourology, P.A. Herzen Moscow Oncological Research Institute; Москва, Россия;*
[5]*Yonsei Cancer Center, Yonsei University Health System; Сеул, Южная Корея;*
[6]*Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; Бостон, штат Массачусетс, США;*
[7]*Maimonides Institute for Biomedical Research of Cordoba Hospital, Universitario Reina Sofía; Кордова, Испания;*
[8]*Seoul St Mary's Hospital, The Catholic University of Korea; Сеул, Южная Корея;*
[9]*McMaster University; Гамильтон, Онтарио, Канада;*
[10]*ICON Research, South Brisbane and Queensland University of Technology; Брисбен, Квинсленд, Австралия;*
[11]*Kyushu University; Фукуока, Япония;*
[12]*RTI Health Solutions, Research Triangle Park, штат Северная Каролина, США;*
[13]*Eisai; Натли, штат Нью-Джерси, США;*
[14]*Merck & Co; Кенилворт, штат Нью-Джерси, США;*
[15]*Department of Medical Social Sciences, Northwestern University; Чикаго, штат Иллинойс, США*

**Контакты:** Robert Motzer *motzerr@mskcc.org*

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

**Введение.** Результаты клинического исследования III фазы CLEAR показали, что комбинация ленватиниба и пембролизумаба увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с монотерапией сунитинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

**Цель исследования** – оценить показатели качества жизни, связанного со здоровьем (health-related quality-of-life, HRQOL), по данным исследования CLEAR.

**Материалы и методы.** Открытое рандомизированное клиническое исследование III фазы было проведено на базе 200 лечебных учреждений и онкологических центров в 20 странах мира. Критерии включения пациентов: возраст старше 18 лет, распространенный светлоклеточный почечно-клеточный рак, общесоматический статус по шкале Карновского 70 % или выше. Пациентов, которым ранее проводилась противоопухолевая лекарственная терапия почечно-клеточного рака, не включали в исследование. Все пациенты были рандомизированы (1:1:1) на 3 группы: комбинация ленватиниба (20 мг/сут, внутрь) с пембролизумабом (200 мг, внутривенно, каждый 21 день), комбинация ленватиниба (18 мг/сут, внутрь) с эверолимусом (5 мг/сут, внутрь) 21-дневный цикл и монотерапия сунитинибом (50 мг/сут, внутрь, режим 4/2: 28 дней лечения с последующим перерывом 14 дней, 42-дневный цикл лечения). Пациенты были распределены на группы лечения с помощью компьютерной схемы рандомизации и стратифицированы по географическим регионам и прогностическим группам Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Первичной

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Motzer R., Porta C., Alekseev B. et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus *versus* sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2022. Доступно по: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00212-1.

конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования, вторичной конечной точкой – оценка HRQOL. Оценку HRQOL проводили у пациентов, прошедших рандомизацию, которые получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата и заполнили данные о HRQOL. Анализ показателей завершения и соблюдения требований (соответствия) выполняли при полном наборе инструментов исследования. Анкетирование с использованием опросника функциональной оценки индекса симптомов терапии рака почки и симптомов, связанных с заболеванием (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms, FKSI-DRS), опросника качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30) и опросника Европейского фонда исследования качества жизни (EQ-5D-3L) проводили на исходном уровне и на 1-й день каждого последующего 21-дневного цикла лечения. Настоящее исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, NCT02811861 и в настоящее время закрыто для набора новых участников.

**Результаты.** В период с 13 октября 2016 г. по 24 июля 2019 г. 355 пациентов были рандомизированы в группу лечения комбинацией ленватиниба и пембролизумаба, 357 пациентов – в группу комбинации ленватиниба и эверолимуса и 357 пациентов – в группу монотерапии сунитинибом. Медиана времени наблюдения для анализа оценки HRQOL составила 12,9 мес (межквартильный диапазон 5,6–22,3 мес). Из-за доказанной высокой эффективности и профиля безопасности комбинации ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии противоопухолевого лечения распространенного почечно-клеточного рака основная часть настоящего анализа оценки HRQOL посвящена сравнительному изучению этой комбинации и монотерапии сунитинибом. Среднее изменение от исходного уровня HRQOL в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с группой монотерапии сунитинибом составило –1,75 (стандартная ошибка (СО) 0,59) против –2,19 (СО 0,66) по опроснику FKSI-DRS, –5,93 (СО 0,86) против –6,73 (СО 0,94) по опроснику EORTC QLQ-C30 GHS/QOL (шкала общего статуса здоровья/качества жизни) и –4,96 (СО 0,85) против –6,64 (СО 0,94) по визуальной аналоговой шкале EQ-5D-3L. Медиана времени до первого ухудшения HRQOL в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с группой монотерапии сунитинибом составила 9,14 нед (95 % доверительный интервал (ДИ) 6,43–12,14) против 12,14 нед (95 % ДИ 9,14–15,29; отношение рисков (ОР) 1,13 (95 % ДИ 0,94–1,35); *log-rank p* = 0,20) по опроснику FKSI-DRS, 12,00 нед (95 % ДИ 7,29–15,14 ) против 9,14 нед (95 % ДИ 6,29–12,14; ОР 0,88 (95 % ДИ 0,74–1,05); *log-rank p* = 0,17) по опроснику EORTC QLQ-C30 GHS/QOL и 9,43 нед (95 % ДИ 6,43–12,29) против 9,14 нед (95 % ДИ 6,29–12,00; ОР 0,83 (95 % ДИ 0,70–0,99); *log-rank p* = 0,041) по визуальной аналоговой шкале EQ-5D-3L. Медиана времени до окончательного ухудшения HRQOL в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с группой монотерапии сунитинибом составила 134,14 нед (95 % ДИ 120,00–не достигнута) против 117,43 нед (95 % ДИ 90,14–131,29; ОР 0,70 (95 % ДИ 0,53–0,92); *log-rank p* = 0,0081) по опроснику FKSI-DRS, 114,29 нед (95 % ДИ 102,14–153,29) против 75,14 нед (95 % ДИ 57,29–105,14; ОР 0,60 (95 % ДИ 0,47–0,77); *log-rank p* <0,0001) по опроснику EORTC QLQ-C30 GHS/QOL и 124,86 нед (95 % ДИ 94,71–134,57) против 74,86 нед (95 % ДИ 54,14–96,00; ОР 0,67 (95 % ДИ 0,53–0,85); *log-rank p* = 0,0012) по визуальной аналоговой шкале EQ-5D-3L. Ни один из инструментов оценки HRQOL не показал значительного преимущества в пользу сунитиниба перед комбинацией ленватиниба и пембролизумаба. При оценке HRQOL для комбинации ленватиниба и эверолимуса по сравнению с монотерапией сунитинибом в большинстве случаев показатели были схожими или предпочтительными в пользу сунитиниба.

**Заключение.** Результаты анализа оценки HRQOL показали, что пациенты, получающие лечение комбинацией ленватиниба с пембролизумабом, имеют аналогичные или более благоприятные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, по сравнению с пациентами, получающими монотерапию сунитинибом, особенно в отношении времени до окончательного ухудшения. Результаты данного исследования подтверждают эффективность и безопасность применения комбинации ленватиниба и пембролизумаба в качестве 1-й линии противоопухолевой терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

**Ключевые слова:** качество жизни, связанное со здоровьем, почечно-клеточный рак, ленватиниб, пембролизумаб

**Для цитирования:** Motzer R., Porta C., Alekseev B. и др. Показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком при лечении ленватинибом в комбинации с пембролизумабом или эверолимусом по сравнению с монотерапией сунитинибом (CLEAR): рандомизированное клиническое исследование III фазы. Онкоурология 2022;18(2):39–57. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-39-57

## ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА В КОНТЕКСТЕ

### Данные доказательной медицины до нашего исследования

Мы провели поиск в базе данных PubMed 26 октября 2021 г., используя термины «почечно-клеточный рак», «ингибитор тирозинкиназы», «иммунотерапия» и «исходы лечения, отмечаемые пациентами», без каких-либо языковых ограничений. Проведенный поиск обнаружил 3 научных публикации, все из них были обзорными статьями. После пересмотра критериев поиска на «распространенный почечно-клеточный рак», удаления критерия «иммунотерапия» и включения клинических исследований поиск выявил 5 научных работ. Все были представлены либо анализами клинических исследований II фазы, либо публикациями о дизайне исследования. Авторам настоящего исследования также было известно о нескольких клинических исследованиях III фазы при почечно-клеточном раке с анализом данных о качестве жизни, связанном со здоровьем,

ИПСС ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

которые могут служить контекстом для настоящего исследования, – клиническое исследование CheckMate 214 по изучению комбинации ниволумаба и ипилимумаба в сравнении с монотерапией сунитинибом и клиническое исследование CheckMate 9ER по изучению комбинации ниволумаба и кабозантиниба в сравнении с монотерапией сунитинибом. Результаты обоих исследований выявили лучшие показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов, получавших комбинированную противоопухолевую лекарственную терапию, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию сунитинибом.

**Дополнительная ценность настоящего исследования**

Комбинация ленватиниба и пембролизумаба обеспечила бóльшую эффективность по сравнению с монотерапией сунитинибом в лечении пациентов с распространенным почечно-клеточным раком по данным клинического исследования III фазы CLEAR (исследование 307/KEYNOTE-581). Полученные в исследовании CLEAR данные о качестве жизни, связанном со здоровьем, показывают, что комбинация ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом обеспечивает аналогичные или более благоприятные исходы лечения, сообщаемые пациентами, при анализе изменений показателей качества жизни от исходного уровня, времени до первого ухудшения и времени до окончательного ухудшения, при оценке по опроснику функциональной оценки индекса симптомов терапии рака почки и симптомов, связанных с заболеванием (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms, FKSI-DRS), опроснику EORTC QLQ-C30 (качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака) и опроснику EQ-5D-3L (Европейского фонда исследования качества жизни). Полученные результаты демонстрируют положительный профиль соотношения риска и пользы для комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом в лечении пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. Данные о качестве жизни, связанном со здоровьем, служат ценным инструментом для лечащих врачей в выборе противоопухолевой терапии для своих пациентов. Проведенный анализ данных исследования CLEAR становится дополнительным основанием в поддержку назначения комбинации ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии лечения пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

**Значение всех имеющихся доказательств**

В дополнение к ранее опубликованным данным об эффективности результаты этих анализов показывают, что комбинированное лечение ленватинибом и пембролизумабом обеспечивает преимущество как в увеличении выживаемости, так и в улучшении показателей качества жизни больных, связанного со здоровьем, по сравнению с монотерапией сунитинибом в лечении 1-й линии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

ЛЕВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

## Введение

Ленватиниб – мультикиназный ингибитор рецепторов тирозинкиназ, который продемонстрировал эффективность в монотерапии и в комбинации с эверолимусом по данным клинического исследования II фазы у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком после одной предшествующей линии антиангиогенной таргетной терапии [1]. Пембролизумаб – ингибитор PD-1, который продемонстрировал предварительную эффективность в лечении пациентов с почечно-клеточным раком как в монорежиме, так и в комбинации с ленватинибом [2, 3]. Согласно недавно опубликованным данным клинического исследования III фазы CLEAR (исследование 307/KEYNOTE-581) комбинация ленватиниба с эверолимусом и комбинация ленватиниба с пембролизумабом обеспечивают бóльшую эффективность по сравнению с монотерапией сунитинибом в 1-й линии лечения пациентов с распространенным почечно-клеточным раком [4], что послужило основанием для внесения комбинации ленватиниба с пембролизумабом в международные клинические рекомендации по лечению почечно-клеточного рака [5, 6]. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом обеспечивает достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости больных и частоты объективного ответа по сравнению с монотерапией сунитинибом, в то время как комбинация ленватиниба с эверолимусом обеспечивает достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования и частоты объективного ответа по сравнению с монотерапией сунитинибом, но не общей выживаемости [4]. Профиль безопасности обеих комбинаций соответствовал таковому каждого из лекарственных препаратов в отдельности [7, 8], нежелательные явления обычно были управляемыми и требовали модификации дозы препаратов при необходимости [4].

У пациентов с почечно-клеточным раком часто возникают связанные с заболеванием симптомы, в том числе боль в поясничной области, гематурия, боль в костях, кашель, пальпируемая опухоль в животе и проявления паранеопластического синдрома, которые могут снижать качество жизни больных [9, 10]. Кроме этого, известно, что некоторые нежелательные явления, такие как кожная сыпь, тошнота, диарея, усталость и мышечно-скелетная боль, на фоне терапии ингибиторами киназ и иммунотерапии могут ухудшать качество жизни [11–15]. Нежелательные явления могут стать причиной временной или постоянной отмены терапии и/или привести к уменьшению дозы препарата ниже допустимого уровня, при котором снижается эффективность лечения [11]. Поэтому крайне важно точно определить влияние лечения на качество

жизни, связанное со здоровьем (health-related quality-of-life, HRQOL), чтобы оптимизировать результаты лечения и самочувствие пациентов на фоне терапии.

**Цель исследования** – с использованием данных клинического исследования CLEAR изучить исходы лечения, отмечаемые пациентами (patient-reported outcomes), сравнить влияние комбинации ленватиниба с пембролизумабом, комбинации ленватиниба с эверолимусом и монотерапии сунитинибом на HRQOL, включая функциональные показатели и специфичные для заболевания симптомы.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования и участники

Открытое рандомизированное клиническое исследование III фазы было проведено на базе 200 лечебных учреждений и онкологических центров в 20 странах мира (см. приложение*, с. 19–23). Критерии включения пациентов были подробно описаны ранее [4]. Основные критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, общесоматический статус по шкале Карновского 70 % или выше, адекватная функция органов, гистологически или цитологически подтвержденный диагноз распространенного светлоклеточного почечно-клеточного рака, по крайней мере один контрольный измеряемый очаг по критериям оценки ответа солидных опухолей на лечение версии 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, RECIST 1.1). Пациентов, которым проводилась какая-либо предшествующая противоопухолевая системная терапия почечно-клеточного рака, не включали в исследование.

Исследование было проведено в соответствии с Руководством по надлежащей клинической практике Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonization Good Clinical Practice Guidelines, ICH GSP) и принципами Хельсинкской декларации 2013 г. Институциональные наблюдательные советы и/или независимые комитеты по этике одобрили протокол и соответствующие связанные документы; все пациенты подписали информированное согласие.

### Рандомизация пациентов

Все пациенты были рандомизированы (1:1:1) в 1 из 3 групп лечения (комбинации ленватиниба и эверолимуса, или комбинации ленватиниба и пембролизумаба, или монотерапии сунитинибом) с помощью сгенерированной компьютерной схемы рандомизации, которая была рассмотрена и одобрена независимым специалистом-статистиком. Схема рандомизации была стратифицирована по географическому региону (страны Западной Европы и Северной Америки по сравнению с другими странами мира) и прогностическим группам по критериям Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) (группы благоприятного, промежуточного или плохого прогноза). Поскольку исследование носило открытый характер, участники и исследовательский персонал не были «ослеплены» для лечения.

### Методология

В группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба пациенты принимали ленватиниб внутрь в стартовой дозе 20 мг/сут ежедневно в течение 21-дневного цикла, а также получали пембролизумаб 200 мг внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла [4]. В группе комбинации ленватиниба и эверолимуса пациенты принимали ленватиниб внутрь в стартовой дозе 18 мг/сут ежедневно и эверолимус внутрь в дозе 5 мг ежедневно в течение 21-дневного цикла. В группе монотерапии сунитинибом пациенты получали сунитиниб внутрь в дозе 50 мг ежедневно (в режиме 4/2: 28 дней лечения с последующим перерывом 14 дней, 42-дневный цикл лечения).

Для препаратов ленватиниба, эверолимуса и сунитиниба была предусмотрена возможность редукции дозы из-за токсичности. Редукцию дозы ленватиниба выполняли последовательно в зависимости от предыдущей суточной дозы (14, 10 или 8 мг/сут, ленватиниб назначали в комбинации с эверолимусом или пембролизумабом). Редукцию дозы эверолимуса проводили по схеме до 5 мг через день. Сунитиниб мог быть назначен в редуцированной дозе 37,5 мг/сут, а далее при необходимости 25 мг/сут, при этом без изменения режима лечения 4/2 (28 дней лечения с последующим перерывом 14 дней, 42-дневный цикл лечения). Для пембролизумаба снижение дозы не допускалось.

Контрольные обследования (компьютерная томография органов грудной клетки, компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, малого таза и других известных или предполагаемых очагов заболевания) с оценкой опухолевых очагов по критериям RECIST 1.1 проводили каждые 8 нед с момента рандомизации. Лабораторные исследования выполняли в соответствии с протоколом [4], а нежелательные явления классифицировали в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений версии 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03, CTCAE 4.03) и отслеживали на протяжении всего исследования.

Пациенты получали лечение в рамках исследования до подтверждения прогрессирования заболевания

*Приложение доступно по https://oncourology.abvpress.ru/oncur/article/view/1612.

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

независимым контрольным комитетом или до развития непереносимой токсичности, а также до отзыва согласия или прекращения исследования по решению спонсора. Если исследователь считал, что у пациентов отмечаются клиническая польза и хорошая переносимость терапии, они продолжали получать лечение после прогрессирования заболевания, оцененного в соответствии с критериями RECIST 1.1. Пациенты могли быть исключены из исследования в любое время по соображениям безопасности или административным причинам, а также по желанию пациента.

Оценку HRQOL с использованием опросников проводили перед назначением исследуемых препаратов (когда это было возможно) и на 1-й день каждого последующего 21-дневного цикла лечения, начиная со 2-го цикла, для пациентов, продолжающих получать лечение. Визит завершения исследования проходил в течение 30 дней после прекращения лечения (см. приложение, с. 1).

Опросник функциональной оценки индекса симптомов терапии рака почки и симптомов, связанных с заболеванием (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms, FKSI-DRS), состоит из 9 пунктов, ранее приоритетных для больных раком почки и классифицированных клиническими экспертами как «в первую очередь связанные с заболеванием» [16]. Общий балл в данной анкете варьирует от 0 до 36, причем более высокие баллы соответствуют меньшему проявлению симптомов. Опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30) включает 5 функциональных шкал, 9 шкал оценки симптомов и оценку общего состояния здоровья/качества жизни (GHS/QOL) [17]. Общий балл по всем шкалам варьирует от 0 до 100. Для шкалы GHS/QOL и функциональных шкал более высокий балл соответствует лучшему HRQOL, для шкал оценки симптомов более высокий балл означает усугубление симптомов. Опросник Европейского фонда исследования качества жизни (EuroQol Research Foundation, EQ-5D-3L) – наиболее распространенный стандартизированный инструмент, разработанный для оценки здоровья при широком спектре вмешательств по общей шкале, по которой пациенты оценивают свое восприятие здоровья по 5 измерениям [18]. Компоненты индекса варьируют по шкале от 0 до 1, где 1 означает отличное здоровье. Компонент визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) имеет шкалу от 0 до 100, где 100 соответствует оптимальному состоянию здоровья.

**Первичные и вторичные точки исследования**

Первичной конечной точкой исследования CLEAR была выбрана выживаемость без прогрессирования, подтвержденная независимой контрольной оценкой. Ключевыми вторичными точками исследования явились общая выживаемость и частота объективных ответов на лечение. Другими вторичными целями исследования были оценка профиля безопасности, определение доли пациентов, прекративших лечение из-за развития нежелательных явлений, измерение времени до отказа от лечения по причине нежелательных явлений, выживаемости без прогрессирования на следующей линии терапии, выживаемости без прогрессирования по оценке исследователя, предсказанной модели площади под кривой (AUC) для ленватиниба (в 2 группах комбинации ленватиниба), предсказанной модели AUC для эверолимуса (в группе комбинации ленватиниба с эверолимусом) и HRQOL. Результаты первичной и ключевых вторичных точек исследования ранее уже были опубликованы [4].

HRQOL определяли с помощью 3 инструментов исходов, отмечаемых пациентами, для оценки HRQOL и специфичных для заболевания симптомов, которые заполняли пациенты в специальных формах: опросники FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 и EQ-5D-3L. Выбор этих инструментов был обусловлен тем, что данные опросники широко используются в научных публикациях как для оценки специфических заболеваний почек (FKSI-DRS), так и для разных показаний (EORTC QLQ-C30 и EQ-5D-3L) [19–22].

**Статистический анализ**

Ранее были опубликованы подробные статистические методы анализа данных для первичной и ключевых вторичных точек исследования [4]. Формальный расчет мощности для анализа HRQOL не проводился. В нашем исследовании HRQOL любые статистические тесты и доверительные интервалы (ДИ) имеют соответствующий уровень $\alpha = 0{,}05$, если не указано иное. В соответствии с планом анализа поправки на множественное тестирование или оценку не использовались, поэтому все значения $p$ и ДИ носят номинальный и описательный характер, а номинально значимые относятся к значимым без поправки на множественность. Никаких вычислений не проводилось, отсутствующие данные (например, элементы опросника, на которые не были даны ответы, или баллы, которые не могли быть рассчитаны из-за отсутствия элементов опросника) были исключены, а переменные проанализированы с использованием имеющихся наблюдаемых данных. Показатели завершения и соблюдения требований (соответствия) для инструментов HRQOL были рассчитаны на основе полной выборки исследования с включением всех пациентов, рандомизированных на группы лечения. Все остальные анализы HRQOL были основаны на наборе данных для оценки качества жизни, который включал всех пациентов в исследовании профиля безопасности препаратов (тех пациентов, кто был рандомизирован и получил по крайней мере одну дозу исследуемого препарата) с любыми данными о HRQOL. Пациенты, у которых отсутствовали данные

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

на исходном уровне, были исключены из лонгитюдного анализа, кроме того, периодически отсутствующие данные в лонгитюдном анализе смешанной модели считались отсутствующими случайным образом.

Показатели завершения были определены как процент пациентов, заполнивших любой опросник HRQOL, среди всех рандомизированных пациентов (включенных в исследование на исходном уровне) и оценивались для каждого из результатов HRQOL в зависимости от времени оценки и группы лечения. Показатели соблюдения (соответствия) были определены как процент пациентов, заполнивших любой опросник HRQOL, среди всех пациентов, которые все еще были включены в исследование и получали лечение в конкретный момент времени после исходного уровня и, следовательно, должны были заполнить этот инструмент. Показатели соблюдения (соответствия) были суммированы для каждого из опросников HRQOL в разбивке по времени оценки и группе лечения.

Для того чтобы оценить влияние лечения на HRQOL, были подобраны смешанные модели со случайными коэффициентами с использованием изменения от исходного уровня для каждого соответствующего показателя HRQOL в качестве переменной ответа. Каждая модель включала лечение, время (как непрерывные переменные), длительность взаимодействия в зависимости от лечения, корректирующие коэффициенты исходного показателя HRQOL и 2 переменные стратификации рандомизации (например, географический регион и прогностическая группа по критериям MSKCC), а также специфическую для пациента модель с независимыми переменными 1 уровня с изменяющимся коэффициентом регрессии в группах (модель случайного перехвата и случайного наклона (random intercept and slope terms)). Предполагалось, что ковариационная матрица для этих случайных эффектов не структурирована. Мы оценили скорректированное по модели наименьших квадратов среднее изменение по сравнению с исходным уровнем для каждой группы лечения и разницу между группами лечения в каждый момент времени, а также общую разницу в среднем по методу наименьших квадратов, оцененную по среднему времени наблюдения HRQOL (т.е. 46-я неделя, цикл 15). Также мы оценили различия в средних по методу наименьших квадратов между каждой группой лечения ленватинибом (группа комбинации ленватиниба и пембролизумаба, группа комбинации ленватиниба и эверолимуса) по сравнению с группой монотерапии сунитинибом, а также соответствующие 95 % ДИ и значения *p*.

Событие ухудшения для любого отдельного результата HRQOL определялось как неблагоприятное изменение балла по сравнению с исходным уровнем, которое соответствовало или превышало предварительно заданное значение снижения для этого балла; смерть считалась событием ухудшения HRQOL, если она наступила в течение 30 дней после последней оценки качества жизни, независимо от даты начала любого нового противоопухолевого лечения. Пациенты без ухудшения на дату окончания анализа были подвергнуты цензуре на дату последней оценки HRQOL. Мы определили время до ухудшения HRQOL, используя метод Каплана–Майера, чтобы оценить распределение времени до ухудшения и медианное значение времени до ухудшения для каждой группы лечения. События ухудшения HRQOL были определены как неблагоприятные изменения в баллах относительно исходного уровня, которые превышают минимально важные пороговые значения различий.

В качестве минимально важных пороговых значений различий были признаны: снижение на ≥3 баллов по шкале FKSI-DRS [16, 23], снижение на ≥10 баллов по функциональным показателям EORTC QLQ-C30 и GHS/QOL [24], увеличение на ≥10 баллов по шкале симптомов EORTC QLQ-C30 [24], снижение на ≥0,08 балла для индекса EQ-5D-3L и снижение на ≥7 баллов для ВАШ индекса EQ-5D-3L [25].

В нашем исследовании были применены *log-rank*-тесты для сравнения распределений в группах лечения: между группой комбинации ленватиниба и пембролизумаба и группой монотерапии сунитинибом, а также между группой комбинации ленватиниба и эверолимуса и группой монотерапии сунитинибом. Модели Кокса, стратифицированные по переменным рандомизационной стратификации, были подобраны для каждой оценки, а также рассчитаны отношения рисков (ОР) и соответствующие 95 % ДИ для сравнения каждой группы лечения ленватинибом с группой монотерапии сунитинибом. Мы провели оценку времени до первого ухудшения (количество недель между датой рандомизации и первым событием ухудшения HRQOL в течение периода лечения) и времени до окончательного ухудшения (количество недель между датой рандомизации и самым ранним событием ухудшения HRQOL в течение периода лечения без последующего восстановления выше порога ухудшения или отсутствие данных последующей оценки HRQOL).

Мы провели апостериорный анализ подгрупп (post hoc) в целях сравнения результатов в зависимости от прогностической группы по критериям MSKCC и критериям Международного консорциума метастатической почечно-клеточной карциномы (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC): группы благоприятного прогноза по сравнению с группами промежуточного и плохого прогноза. Для этого анализа мы использовали стандартные предположения для методов HRQOL: смешанные модели требовали допущения о том, что недостающие данные отсутствовали случайным образом, а анализ времени до ухудшения предполагал, что правильная цензура

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

не была информативной и что ОР для групп лечения были пропорциональными.

В настоящем исследовании были собраны и проанализированы данные HRQOL для всех 3 групп лечения. Из-за доказанной высокой эффективности (включая преимущество в показателях общей выживаемости) и данных профиля безопасности комбинации ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии противоопухолевого лечения распространенного почечно-клеточного рака бóльшая часть настоящего анализа оценки HRQOL посвящена сравнительному изучению этой комбинации и монотерапии сунитинибом.

Все анализы были выполнены с использованием SAS (версия 9.4 или выше). Сведения о безопасности и эффективности лечения находились под наблюдением независимого контрольного комитета по мониторингу данных. Настоящее клиническое исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, NCT02811861. Исследование в настоящее время закрыто для набора новых участников.

**Роль спонсоров в исследовании**

Спонсоры исследования внесли свой вклад в разработку проекта, сбор, анализ и интерпретацию данных, а также в подготовку, рецензирование и утверждение рукописи.

**Результаты**

В период с 13 октября 2016 г. по 24 июля 2019 г. 355 пациентов были рандомизированы в группу лечения комбинацией ленватиниба и пембролизумаба, 357 пациентов – в группу комбинации ленватиниба и эверолимуса и 357 пациентов – в группу монотерапии сунитинибом. Медиана времени наблюдения для анализа оценки HRQOL составила 12,9 мес (межквартильный диапазон 5,6–22,3 мес). Подробная информация о результатах в исследуемых группах была опубликована [4], число пациентов в выбранные моменты времени показано на рис. 1. Исходные характеристики пациентов приведены в таблице.

Большинство пациентов заполнили анкеты HRQOL на исходном уровне: 338 (95 %) из 355 пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба, 343 (96 %) из 357 пациентов группы комбинации ленватиниба и эверолимуса и 328 (92 %) из 357 пациентов группы монотерапии сунитинибом, при этом показатели соблюдения превышали 90 % во всех 3 группах в течение первых циклов лечения (см. приложение, с. 2). Показатели завершения снижались со временем по мере того, как пациенты прекращали участие в исследовании. На визите завершения исследования все опросники HRQOL заполнили 142 (40 %) из 355 пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба, 160 (45 %) из 357 пациентов группы комбинации ленватиниба и эверолимуса и 199 (56 %) из 357 пациентов группы сунитиниба (см. приложение, с. 2). На визите завершения исследования показатели соблюдения всех опросников HRQOL были высокими: опросники HRQOL заполнили 142 (80 %) из 177 пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба, 160 (79 %) из 203 пациентов группы комбинации ленватиниба и эверолимуса и 199 (84 %) из 237 пациентов группы монотерапии сунитинибом (см. приложение, с. 2). Несмотря на то что показатели завершения снижались с течением времени по мере того, как пациенты прекращали лечение в течение исследования, показатели соблюдения оставались относительно стабильными.

Медиана длительности лечения составила 17,0 мес (межквартильный диапазон 9,4–25,4 мес) в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба, 11,0 мес (межквартильный диапазон 5,0–20,7 мес) в группе комбинации ленватиниба и эверолимуса и 7,8 мес (межквартильный диапазон 3,7–17,8 мес) в группе монотерапии сунитинибом [4]. В соответствии с протоколом пациентам разрешалось продолжать лечение исследуемыми препаратами после прогрессирования заболевания, определенного в соответствии с критериями RECIST 1.1, если исследователь считал, что они получают клиническую пользу при приемлемой токсичности; лечение после прогрессирования продолжали 82 (23 %) из 352 пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба, 71 (20 %) из 355 пациентов группы комбинации ленватиниба и эверолимуса и 75 (22 %) из 340 пациентов группы сунитиниба. Процент пациентов, заполнивших хотя бы один опросник HRQOL после прогрессирования заболевания, был одинаковым в разных группах лечения: 123 (35 %) из 355 пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба, 134 (38 %) из 357 пациентов группы комбинации ленватиниба и эверолимуса и 147 (41 %) из 357 пациентов группы монотерапии сунитинибом.

Показатели HRQOL на исходном уровне были одинаковыми в 3 группах лечения для всех опросников и шкал (см. приложение, с. 4). Среднее изменение по методу наименьших квадратов при среднем периоде наблюдения (46-я неделя, цикл 15) от исходного уровня в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с группой монотерапии сунитинибом составило –1,75 (стандартная ошибка (СО) 0,59) против –2,19 (СО 0,66) по опроснику FKSI-DRS, –5,93 (СО 0,86) против –6,73 (СО 0,94) по опроснику EORTC QLQ-C30 GHS/QOL и –4,96 (СО 0,85) против –6,64 (СО 0,94) по ВАШ EQ-5D-3L (рис. 2, *а*). В группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба было номинально отмечено значимое преимущество по сравнению с группой монотерапии сунитинибом по 4 шкалам EORTC QLQ-C30: физического функционирования, усталости, одышки и констипации, но не по другим оцениваемым шкалам (см. рис. 2, *а*; приложение, с. 6). Группа монотерапии сунитинибом

ЛБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

**Рис. 1.** *Профиль клинического исследования. *Другие причины перечислены в приложении (с. 18). **Включает радиологическое и клиническое прогрессирование заболевания*

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

*Исходные характеристики пациентов*

| Характеристика | Группа комбинации ленватиниба и пембролизумаба (*n* = 355) | Группа монотерапии сунитинибом (*n* = 357) | Группа комбинации ленватиниба и эверолимуса (*n* = 357) |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 64 (56–70) | 61 (54–69) | 62 (55–69) |
| Пол, *n* (%): | | | |
| мужской | 255 (72) | 275 (77) | 266 (75) |
| женский | 100 (28) | 82 (23) | 91 (25) |
| Раса, *n* (%): | | | |
| европеоидная | 263 (74) | 270 (76) | 254 (71) |
| афроамериканцы | 2 (1) | 3 (1) | 1 (<1) |
| монголоидная | 81 (23) | 67 (19) | 77 (22) |
| американские индейцы и коренные жители Аляски | 0 | 0 | 1 (<1) |
| коренные жители Гавайских и других тихоокеанских островов | 0 | 0 | 1 (<1) |
| другая | 4 (1) | 7 (2) | 7 (2) |
| нет данных | 5 (1) | 10 (3) | 16 (4) |
| Географический регион, *n* (%): | | | |
| страны Западной Европы и Северной Америки | 198 (56) | 199 (56) | 200 (56) |
| другие страны мира | 157 (44) | 158 (44) | 157 (44) |
| Прогноз по критериям MSKCC, *n* (%): | | | |
| благоприятный | 96 (27) | 97 (27) | 98 (27) |
| промежуточный | 227 (64) | 228 (64) | 227 (64) |
| плохой | 32 (9) | 32 (9) | 32 (9) |
| Прогноз по критериям IMDC, *n* (%): | | | |
| благоприятный | 110 (31) | 124 (35) | 114 (32) |
| промежуточный | 210 (59) | 192 (54) | 195 (55) |
| плохой | 33 (9) | 37 (10) | 42 (12) |
| не может быть оценен | 2 (1) | 4 (1) | 6 (2) |

***Примечание.*** *Представлены медианы (межквартильный диапазон) или n (%), если не указано иное. Сумма процентов может не равняться 100 из-за округления цифр. Адаптировано из [4]. Copyright © (2021) Массачусетское медицинское общество. Перепечатано с разрешения Массачусетского медицинского общества. MSKCC – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга; IMDC – Международный консорциум метастатической почечно-клеточной карциномы.*

ЛЕВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

не имела преимуществ (номинальное значение $p$ <0,05) по сравнению с группой комбинации ленватиниба и пембролизумаба по любой шкале HRQOL (см. рис. 2, *а*; приложение, с. 6). Последующий анализ post hoc подгрупп по прогнозу MSKCC и IMDC включает детализированную информацию (приложение, с. 7).

При сравнительном анализе группы комбинации ленватиниба и эверолимуса и группы монотерапии сунитинибом средние изменения показателей HRQOL были аналогичными или предпочтительными в пользу сунитиниба. Номинально значимые различия в пользу сунитиниба были обнаружены для индекса EORTC QLQ-C30 GHS/QOL и для шкал симптомов EORTC QLQ-C30: боли, потери аппетита и диареи (рис. 2, *б*; приложение, с. 6).

Анализ времени до первого ухудшения HRQOL показал аналогичный результат в группах комбинации ленватиниба и пембролизумаба и монотерапии сунитинибом по большинству опросников (рис. 3).

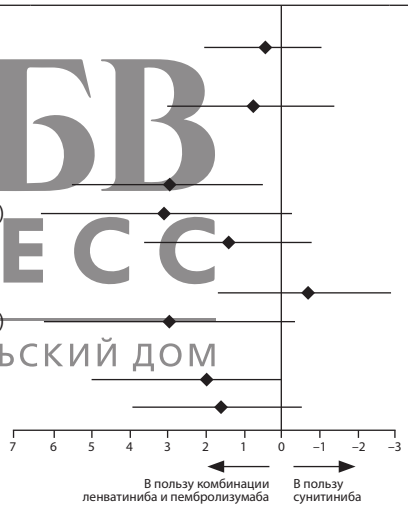
Медиана времени до первого ухудшения в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с группой монотерапии сунитинибом составила 9,14 нед (95 % ДИ 6,43–12,14) против 12,14 нед (95 % ДИ 9,14–15,29; ОР 1,13 (95 % ДИ 0,94–1,35); *log-rank* $p$ = 0,20) по опроснику FKSI-DRS, 12,00 нед (95 % ДИ 7,29–15,14) против 9,14 нед (95 % ДИ 6,29–12,14; ОР 0,88 (95 % ДИ 0,74–1,05); *log-rank* $p$ = 0,17) по опроснику EORTC QLQ-C30 GHS/QOL и 9,43 нед (95 % ДИ 6,43–12,29) против 9,14 нед (95 % ДИ 6,29–12,00; ОР 0,83 (95 % ДИ 0,70–0,99); *log-rank* $p$ = 0,041) по ВАШ EQ-5D-3L. Время до первого ухудшения было номинально значимо в пользу группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом для физического функционирования по шкале EORTC QLQ-C30 (медиана 15,29 нед (95 % ДИ 12,29–21,43) против 12,71 нед (95 % ДИ 9,29–18,14; ОР 0,81 (95 % ДИ 0,68–0,98); *log-rank* $p$ = 0,034)), для одышки по шкале EORTC QLQ-C30 (медиана

39,29 нед (95 % ДИ 24,43–51,00) против 21,14 нед (95 % ДИ 15,43–32,71; ОР 0,79 (95 % ДИ 0,64–0,97); *log-rank p* = 0,023)), для снижения аппетита по шкале EORTC QLQ-C30 (медиана 18,29 нед (95 % ДИ 15,14–21,71) против 9,14 нед (95 % ДИ 6,29–15,14; ОР 0,82 (95 % ДИ 0,68–0,98); *log-rank p* = 0,028)) и ВАШ EQ-5D-3L, но не по каким-либо другим оцениваемым шкалам (см. рис. 3, рис. 4). Результаты анализа post hoc подгрупп по прогнозу MSKCC и IMDC показаны в приложении (с. 9–10).

В общей популяции ни одна шкала не имела номинально значимых различий в пользу сунитиниба по сравнению с группой комбинации ленватиниба и пембролизумаба по показателю времени до первого ухудшения (по оценке ОР). Напротив, результаты по времени до первого ухудшения при применении комбинации ленватиниба и эверолимуса по сравнению с монотерапией сунитинибом были аналогичными или предпочтительными (номинально значимыми) в пользу сунитиниба (опросник FKSI-DRS, боль по шкале EORTC QLQ-C30, диарея по шкале EORTC QLQ-C30 и индекс EQ-5D-3L; приложение, с. 11–12). Несмотря на то что время до первого ухудшения включало случаи смерти и ухудшения, количество смертей

***a***

| | Среднее изменение от исходного уровня (стандартная ошибка) | | Разница в среднем по методу наименьших квадратов (95 % доверительный интервал) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| | Группа комбинации ленватиниба и пембролизумаба | Группа монотерапии сунитинибом | | |
| **Опросник FKSI-DRS** | | | | |
| Общий балл | –1,75 (0,59) | –2,19 (0,66) | 0,44 (–1,11…2,00) | 0,58 |
| **Опросник EORTC QLQ-C30** | | | | |
| Общий статус здоровья/качество жизни (GHS/QOL) | –5,93 (0,86) | –6,73 (0,94) | 0,81 (–1,42…3,03) | 0,48 |
| Функциональные шкалы: | | | | |
| физическое функционирование | –5,36 (0,95) | –8,38 (1,05) | 3,01 (0,48–5,54) | 0,020 |
| ролевое функционирование | –9,20 (1,27) | –12,30 (1,40) | 3,09 (–0,24…6,42) | 0,069 |
| эмоциональное функционирование | 2,74 (0,86) | 1,36 (0,94) | 1,38 (–0,90…3,66) | 0,24 |
| когнитивное функционирование | –5,45 (0,87) | –4,85 (0,94) | –0,61 (–2,89…1,68) | 0,60 |
| социальное функционирование | –7,28 (1,22) | –10,29 (1,34) | 3,01 (–0,25…6,26) | 0,070 |
| **Опросник EQ-5D-3L** | | | | |
| Индекс | –4 (0,9) | –6 (1,1) | 2 (0–5) | 0,065 |
| ВАШ | –4,96 (0,85) | –6,64 (0,94) | 1,68 (–0,57…3,94) | 0,14 |




| **EORTC QLQ-C30 шкала симптомов** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Утомляемость | 5,33 (1,04) | 8,13 (1,15) | –2,80 (–5,52…–0,08) | 0,044 |
| Тошнота и рвота | 4,12 (0,63) | 5,66 (0,70) | –1,54 (–3,14…0,05) | 0,058 |
| Боль | 4,88 (1,00) | 5,98 (1,12) | –1,09 (–3,72…1,53) | 0,41 |
| Одышка | 0,91 (0,97) | 3,70 (1,08) | –2,79 (–5,33…–0,25) | 0,032 |
| Проблемы со сном | –1,95 (1,09) | –1,22 (1,21) | –0,73 (–3,57…2,11) | 0,62 |
| Потеря аппетита | 7,64 (1,11) | 7,46 (1,23) | 0,18 (–2,64…3,01) | 0,90 |
| Констипация | –0,21 (0,78) | 1,97 (0,87) | –2,19 (–4,19…–0,18) | 0,033 |
| Диарея | 10,87 (0,99) | 9,78 (1,11) | 1,09 (–1,49…3,67) | 0,41 |
| Финансовые трудности | 3,13 (1,19) | 2,91 (1,30) | 0,23 (–2,98…3,44) | 0,89 |

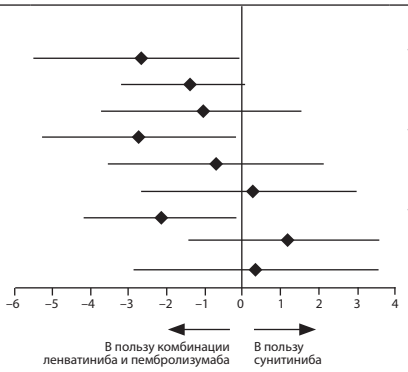
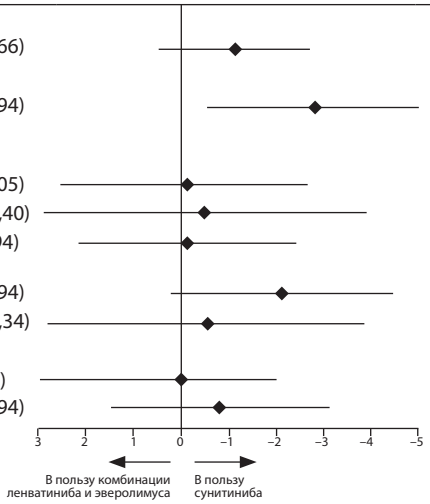



**Рис. 2.** *Среднее изменение от исходного уровня показателей качества жизни, рассчитанное по методу наименьших квадратов. Общее среднее изменение показателей по методу наименьших квадратов оценивалось при среднем периоде наблюдения в исследовании (46 нед, 15 циклов). Для наглядности результаты, полученные с помощью опросников FKSI-DRS и EQ-5D-3L, были преобразованы в шкалу 0-100 (преобразованный балл FKSI-DRS = (необработанный балл/36) × 100; преобразованный балл индекса EQ-5D-3L = (необработанный балл) × 100). Для общего балла опросника FKSI-DRS, опросника EORTC QLQ-C30 шкалы общего статуса здоровья/качества жизни (GHS/QOL) и функциональных шкал, а также шкал EQ-5D-3L более высокий балл соответствует лучшему HRQOL. Для шкал симптомов опросника EORTC QLQ-C30 более высокий балл соответствует усугублению симптомов: а – сравнение группы комбинации ленватиниба с пембролизумабом и группы монотерапии сунитинибом*

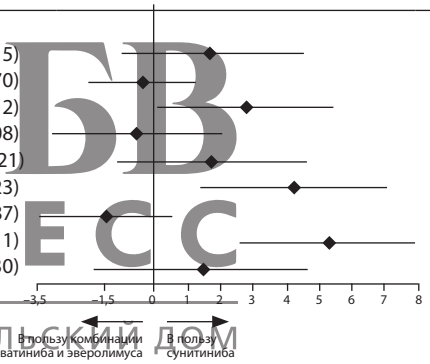
ЛБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

*б*

| | Среднее изменение от исходного уровня (стандартная ошибка) | | Разница в среднем по методу наименьших квадратов (95 % доверительный интервал) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| | Группа комбинации ленватиниба и эверолимуса | Группа монотерапии сунитинибом | | |
| **Опросник FKSI-DRS** | | | | |
| Общий балл | –3,33 (0,63) | –2,19 (0,66) | –1,11 (–2,72…0,47) | 0,17 |
| **Опросник EORTC QLQ-C30** | | | | |
| Общий статус здоровья/качество жизни (GHS/QOL) | –9,54 (0,90) | –6,73 (0,94) | –2,81 (–5,08…–0,54) | 0,015 |
| Функциональные шкалы: | | | | |
| физическое функционирование | –8,49 (0,99) | –8,38 (1,05) | –0,11 (–2,70…2,48) | 0,93 |
| ролевое функционирование | –12,78 (1,33) | –12,30 (1,40) | –0,49 (–3,90…2,92) | 0,78 |
| эмоциональное функционирование | 1,24 (0,89) | 1,36 (0,94) | –0,12 (–2,44…2,20) | 0,92 |
| когнитивное функционирование | –6,95 (0,90) | –4,85 (0,94) | –2,10 (–4,42…0,23) | 0,077 |
| социальное функционирование | –10,81 (1,27) | –10,29 (1,34) | –0,52 (–3,84…2,80) | 0,76 |
| **Опросник EQ-5D-3L** | | | | |
| Индекс | –6 (1,0) | –6 (1,1) | 0 (–2…3) | 0,89 |
| ВАШ | –7,47 (0,88) | –6,64 (0,94) | –0,83 (–3,13…1,48) | 0,48 |




| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **EORTC QLQ-C30 шкала симптомов** | | | | |
| Утомляемость | 9,90 (1,09) | 8,13 (1,15) | 1,77 (–1,01…4,55) | 0,21 |
| Тошнота и рвота | 5,31 (0,66) | 5,66 (0,70) | –0,35 (–1,97…1,28) | 0,68 |
| Боль | 8,78 (1,05) | 5,98 (1,12) | 2,80 (0,11–5,49) | 0,042 |
| Одышка | 3,19 (1,02) | 3,70 (1,08) | –0,51 (–3,11…2,09) | 0,70 |
| Проблемы со сном | 0,54 (1,14) | –1,22 (1,21) | 1,77 (–1,13…4,67) | 0,23 |
| Потеря аппетита | 11,69 (1,16) | 7,46 (1,23) | 4,23 (1,34–7,13) | 0,0042 |
| Констипация | 0,49 (0,81) | 1,97 (0,87) | –1,48 (–3,54…0,57) | 0,16 |
| Диарея | 15,04 (1,04) | 9,78 (1,11) | 5,26 (2,61–7,91) | 0,0001 |
| Финансовые трудности | 4,33 (1,24) | 2,91 (1,30) | 1,42 (–1,85…4,69) | 0,39 |



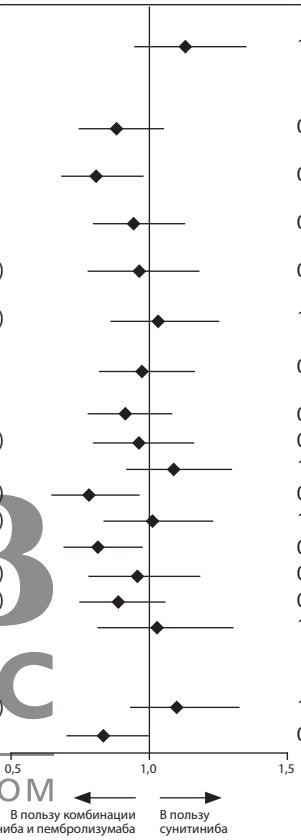

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

**Рис. 2.** *Окончание: б – сравнение группы комбинации ленватиниба с эверолимусом и группы монотерапии сунитинибом. HRQOL – качество жизни, связанное со здоровьем; FKSI-DRS – опросник функциональной оценки индекса симптомов терапии рака почки и симптомов, связанных с заболеванием; EORTC QLQ-C30 – опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака, основной опросник 30; EQ-5D-3L – опросник Европейского фонда исследования качества жизни, 5 параметров, 3-уровневый опросник; ВАШ – визуальная аналоговая шкала*

составило небольшую долю событий во всех группах и по всем инструментам (<10 % во всех шкалах); данные по отдельным инструментам приведены в приложении (с. 5).

Время до окончательного ухудшения было больше в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом почти по всем оцениваемым шкалам (рис. 5). Медиана времени до окончательного ухудшения HRQOL в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с группой монотерапии сунитинибом составила 134,14 нед (95 % ДИ 120,00–не достигнута) против 117,43 нед (95 % ДИ 90,14–131,29; ОР 0,70 (95 % ДИ 0,53–0,92); *log-rank p* = 0,0081) по опроснику FKSI-DRS, 114,29 нед (95 % ДИ 102,14–153,29) против 75,14 нед (95 % ДИ 57,29–105,14; ОР 0,60 (95 % ДИ 0,47–0,77); *log-rank p* <0,0001) по опроснику EORTC QLQ-C30 GHS/QOL и 124,86 нед (95 % ДИ 94,71–134,57) против 74,86 нед (95 % ДИ 54,14–96,00; ОР 0,67 (95 % ДИ 0,53–0,85); *log-rank p* = 0,0012) по ВАШ EQ-5D-3L. Единственными шкалами, которые не продемонстрировали номинально значимой разницы (по оценке ОР), были когнитивное функционирование и финансовые трудности (см. рис. 5). Графики Каплана–Майера для времени до окончательного ухудшения для всех шкал, которые показали значимое различие между группой комбинации ленватиниба и пембролизумаба и группой монотерапии сунитинибом, доступны в приложении (с. 13). Результаты анализа post hoc подгрупп для времени до окончательного ухудшения в зависимости от группы прогноза MSKCC и IMDC приведены в приложении (с. 15–16). Не обнаружено существенных различий между группами комбинации

| | События/ пациенты | | Медиана времени до первого ухудшения (95 % доверительный интервал), нед | | Отношение рисков (95 % доверительный интервал) | *Log-rank p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Группа комбинации ленватиниба и пембролизумаба | Группа монотерапии сунитинибом | Группа комбинации ленватиниба и пембролизумаба | Группа монотерапии сунитинибом | | |
| **Опросник FKSI-DRS** | | | | | | |
| Общий балл | 265/330 | 218/317 | 9,14 (6,43–12,14) | 12,14 (9,14–15,29) | 1,13 (0,94–1,35) | 0,20 |
| **Опросник EORTC QLQ-C30** | | | | | | |
| Общий статус здоровья/ качество жизни (GHS/QOL) | 255/330 | 242/320 | 12,00 (7,29–15,14) | 9,14 (6,29–12,14) | 0,88 (0,74–1,05) | 0,17 |
| Физическое функционирование | 236/329 | 228/320 | 15,29 (12,29–21,43) | 12,71 (9,29–18,14) | 0,81 (0,68–0,98) | 0,034 |
| Ролевое функционирование | 254/329 | 245/320 | 9,14 (6,29–12,14) | 9,29 (6,29–12,29) | 0,94 (0,79–1,13) | 0,43 |
| Эмоциональное функционирование | 189/330 | 158/320 | 45,14 (29,00–68,14) | 37,00 (22,43–65,57) | 0,96 (0,77–1,18) | 0,59 |
| Когнитивное функционирование | 232/330 | 199/320 | 15,14 (12,14–21,29) | 16,00 (13,14–21,29) | 1,04 (0,86–1,25) | 0,71 |
| Социальное функционирование | 247/330 | 224/320 | 12,14 (9,14–15,14) | 12,29 (9,14–15,29) | 0,97 (0,81–1,17) | 0,77 |
| Утомляемость | 279/329 | 265/320 | 6,14 (4,00–6,57) | 6,00 (3,57–6,14) | 0,92 (0,77–1,09) | 0,35 |
| Тошнота и рвота | 241/329 | 203/320 | 21,14 (18,14–27,29) | 16,00 (12,29–21,14) | 0,96 (0,80–1,16) | 0,73 |
| Боль | 271/330 | 240/320 | 7,14 (6,29–9,29) | 9,86 (9,14–14,71) | 1,09 (0,92–1,30) | 0,41 |
| Одышка | 190/329 | 189/319 | 39,29 (24,43–51,00) | 21,14 (15,43–32,71) | 0,79 (0,64–0,97) | 0,023 |
| Проблемы со сном | 217/328 | 184/320 | 21,29 (15,29–28,00) | 19,14 (15,00–30,43) | 1,01 (0,83–1,23) | 0,92 |
| Потеря аппетита | 251/329 | 233/320 | 18,29 (15,14–21,71) | 9,14 (6,29–15,14) | 0,82 (0,68–0,98) | 0,028 |
| Констипация | 192/329 | 166/320 | 31,29 (24,14–55,71) | 32,71 (24,14–50,86) | 0,96 (0,78–1,18) | 0,73 |
| Диарея | 266/329 | 232/320 | 15,43 (12,71–20,86) | 15,14 (12,14–15,43) | 0,89 (0,74–1,06) | 0,13 |
| Финансовые трудности | 158/330 | 118/319 | 76,14 (51,00–не достигнута) | 120,29 (58,57–не достигнута) | 1,03 (0,81–1,31) | 0,96 |
| **Опросник EQ-5D-3L** | | | | | | |
| Индекс | 260/330 | 222/313 | 9,14 (6,29–10,57) | 15,00 (11,86–18,14) | 1,11 (0,93–1,33) | 0,30 |
| ВАШ | 246/332 | 246/315 | 9,43 (6,43–12,29) | 9,14 (6,29–12,00) | 0,83 (0,70–0,99) | 0,041 |




ЛЕВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

**Рис. 3.** *Сравнение времени до первого ухудшения качества жизни, связанного со здоровьем, при лечении комбинацией ленватиниба с пембролизумабом и монотерапии сунитинибом. Анализ проведен для всех пациентов, включенных в исследование HRQOL (для 351 пациента группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба и 340 пациентов группы монотерапии сунитинибом). HRQOL – качество жизни, связанное со здоровьем; FKSI-DRS – опросник функциональной оценки индекса симптомов терапии рака почки и симптомов, связанных с заболеванием; EORTC QLQ-C30 – опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака, основной опросник 30; EQ-5D-3L – опросник Европейского фонда исследования качества жизни, 5 параметров, 3-уровневый опросник*

ленватиниба и эверолимуса и монотерапии сунитинибом по показателю времени до окончательного ухудшения по оценке ОР (приложение, с. 17). Аналогично результатам для времени до первого ухудшения количество смертей составило небольшую долю случаев окончательного ухудшения во всех 3 группах (данные по отдельным инструментам приведены в приложении, с. 5).

## Обсуждение

Результаты оценки HRQOL у пациентов, получающих комбинацию ленватиниба и пембролизумаба, в сочетании с ранее описанной высокой ее эффективностью [4] подтверждают применение этой комбинации в качестве 1-й линии противоопухолевого лечения пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

Пациенты группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба имели аналогичные или незначительно превосходящие средние показатели HRQOL и связанных с заболеванием симптомов по сравнению с пациентами группы монотерапии сунитинибом при оценке данных лонгитюдного анализа по сравнению с исходным уровнем (по шкалам физического функционирования, усталости, одышки и констипации опросника EORTC QLQ-C30). Кроме этого, время до первого ухудшения по нескольким шкалам (физического функционирования, одышки и потери аппетита опросника

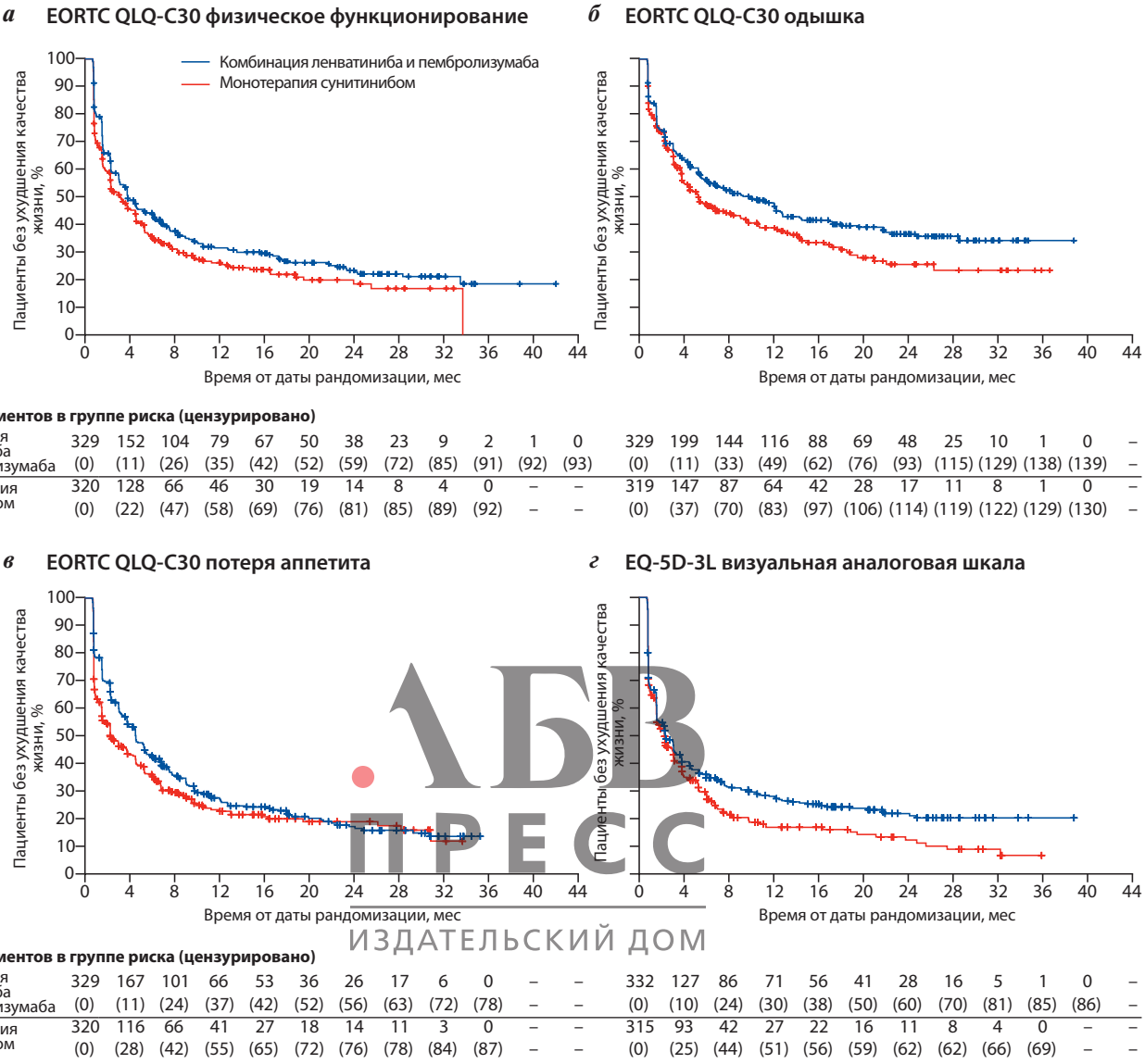
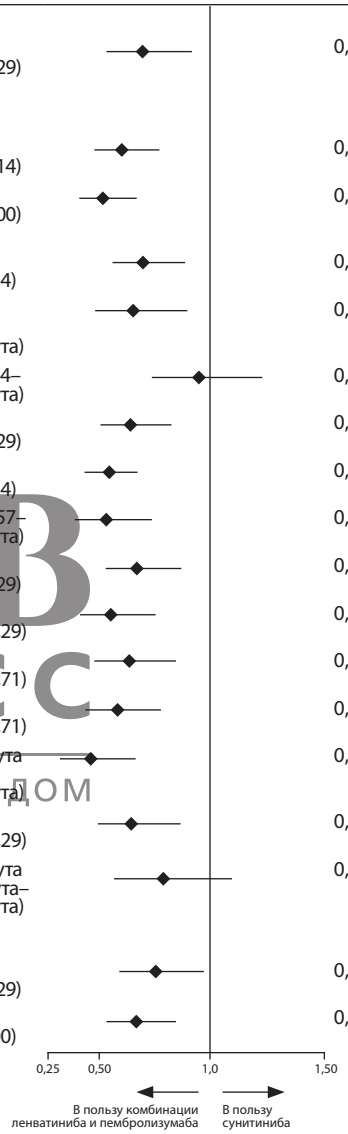



**Рис. 4.** *Графики Каплана–Майера шкал с достоверным различием времени до первого ухудшения качества жизни, связанного со здоровьем, при лечении комбинацией ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом. EORTC QLQ-C30 – опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака, основной опросник 30; EQ-5D-3L – опросник Европейского фонда исследования качества жизни, 5 параметров, 3-уровневый опросник*

ЛБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

EORTC QLQ-C30 и ВАШ EQ-5D-3L) также было предпочтительным в пользу комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом. Примечательно, что время до окончательного ухудшения было предпочтительным в пользу комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом почти по всем опросникам (в том числе по общему баллу опросника FKSI-DRS, индексу EQ-5D-3L, ВАШ EQ-5D-3L, шкале EORTC QLQ-C30 GHS/QOL, шкале физического функционирования EORTC QLQ-C30 и всем шкалам симптомов EORTC QLQ-C30, за исключением шкалы финансовых трудностей). Более того, данная закономерность наблюдалась у пациентов обеих подгрупп промежуточного и плохого прогноза по критериям MSKCC и IMDC, тогда как результаты анализа для пациентов подгруппы благоприятного прогноза были предпочтительными в пользу комбинации ленватиниба с пембролизумабом при меньшем количестве событий. Число пациентов в каждой из подгрупп благоприятного прогноза было небольшим: 27 % пациентов в исследовании имели благоприятный прогноз по критериям MSKCC и 31 % – по критериям IMDC [4], и с учетом того, что анализ проводился вторично (post hoc), полученные данные следует интерпретировать с осторожностью. Тем не менее одним из объяснений этих результатов может быть то обстоятельство, что у пациентов подгрупп благоприятного прогноза

| | События/ пациенты | | Медиана времени до окончательного ухудшения (95 % доверительный интервал), нед | | Отношение рисков (95 % доверительный интервал) | *Log-rank p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Группа комбинации ленватиниба и пембролизумаба | Группа монотерапии сунитинибом | Группа комбинации ленватиниба и пембролизумаба | Группа монотерапии сунитинибом | | |
| **Опросник FKSI-DRS** | | | | | | |
| Общий балл | 110/330 | 105/317 | 134,14 (120,00–не достигнута) | 117,43 (90,14–131,29) | 0,70 (0,53–0,92) | 0,0081 |
| **Опросник EORTC QLQ-C30** | | | | | | |
| Общий статус здоровья/качество жизни (GHS/QOL) | 132/330 | 144/320 | 114,29 (102,14–153,29) | 75,14 (57,29–105,14) | 0,60 (0,47–0,77) | <0,0001 |
| Физическое функционирование | 120/329 | 144/320 | 134,14 (109,14–не достигнута) | 78,14 (63,14–111,00) | 0,52 (0,41–0,67) | <0,0001 |
| Ролевое функционирование | 150/329 | 145/320 | 105,43 (96,29–117,29) | 78,29 (54,14–96,14) | 0,70 (0,56–0,89) | 0,0023 |
| Эмоциональное функционирование | 82/330 | 80/320 | Не достигнута (136,43–не достигнута) | 147,00 (120,57–не достигнута) | 0,65 (0,48–0,89) | 0,0068 |
| Когнитивное функционирование | 138/330 | 99/320 | 105,57 (96,43–122,29) | 135,00 (99,14–не достигнута) | 0,95 (0,73–1,23) | 0,75 |
| Социальное функционирование | 128/330 | 129/320 | 120,14 (108,14–не достигнута) | 93,14 (66,43–115,29) | 0,64 (0,50–0,82) | 0,0003 |
| Утомляемость | 143/329 | 170/320 | 110,14 (96,29–120,29) | 59,00 (45,14–81,14) | 0,54 (0,43–0,67) | <0,0001 |
| Тошнота и рвота | 74/329 | 82/320 | 147,29 (143,86–165,00) | 131,29 (120,57–не достигнута) | 0,53 (0,39–0,74) | 0,0002 |
| Боль | 128/330 | 122/320 | 119,71 (105,29–138,29) | 105,29 (75,29–130,29) | 0,68 (0,53–0,87) | 0,0030 |
| Одышка | 80/329 | 90/319 | 153,14 (134,14–не достигнута) | 126,14 (108,14–158,29) | 0,56 (0,41–0,76) | 0,0001 |
| Проблемы со сном | 91/328 | 91/320 | 156,14 (128,71–не достигнута) | 126,14 (111,14–146,71) | 0,63 (0,47–0,85) | 0,0014 |
| Потеря аппетита | 89/329 | 98/320 | 139,00 (134,71–не достигнута) | 129,29 (117,29–146,71) | 0,58 (0,43–0,78) | 0,0003 |
| Констипация | 52/329 | 71/320 | Не достигнута (не достигнута–не достигнута) | Не достигнута (126,14–не достигнута) | 0,46 (0,32–0,66) | <0,0001 |
| Диарея | 106/329 | 97/320 | 126,29 (117,14–146,29) | 120,43 (105,14–131,29) | 0,65 (0,49–0,86) | 0,0017 |
| Финансовые трудности | 80/330 | 67/319 | 153,57 (153,57–не достигнута) | Не достигнута (не достигнута–не достигнута) | 0,79 (0,57–1,10) | 0,19 |
| **Опросник EQ-5D-3L** | | | | | | |
| Индекс | 135/330 | 120/313 | 114,29 (102,14–135,29) | 111,14 (84,14–120,29) | 0,75 (0,59–0,97) | 0,022 |
| ВАШ | 141/332 | 144/315 | 124,86 (94,71–134,57) | 74,86 (54,14–96,00) | 0,67 (0,53–0,85) | 0,0012 |




АВВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

**Рис. 5.** *Сравнение времени до окончательного ухудшения качества жизни, связанного со здоровьем, при лечении комбинацией ленватиниба с пембролизумабом и монотерапии сунитинибом. Анализ проведен для всех пациентов, включенных в исследование HRQOL (для 351 пациента группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба и 340 пациентов группы монотерапии сунитинибом). HRQOL – качество жизни, связанное со здоровьем; FKSI-DRS – опросник функциональной оценки индекса симптомов терапии рака почки и симптомов, связанных с заболеванием; EORTC QLQ-C30 – опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака, основной опросник 30; EQ-5D-3L – опросник Европейского фонда исследования качества жизни, 5 параметров, 3-уровневый опросник*

наблюдалось снижение HRQOL преимущественно из-за лекарственной токсичности при меньшей частоте связанных с заболеванием симптомов, чем у пациентов подгрупп промежуточного и плохого прогноза, которые чаще страдают от симптомов, обусловленных большей распространенностью заболевания. Как показывают результаты клинического исследования CLEAR, в группе больных, получающих комбинацию

ленватиниба и пембролизумаба, дольше поддерживается HRQOL и сохраняется контроль над симптомами по сравнению с пациентами группы монотерапии сунитинибом. С учетом того что пациенты группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба также могли продолжать лечение дольше, результаты настоящего исследования HRQOL подтверждают долгосрочную переносимость терапии комбинацией ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом.

Устойчивая стабильность показателей HRQOL на протяжении всего исследования, вероятно, отражает успех в снижении частоты нежелательных явлений за счет коррекции дозы ленватиниба, тем самым обеспечивая сохранение HRQOL в течение длительного времени. В частности, с учетом того, что нежелательные явления потребовали редукции дозы ленватиниба у 68,8 % пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба [4], ключевая стратегия заключалась в обеспечении максимально возможной экспозиции дозы препарата и терапевтического эффекта при сохранении удовлетворительной переносимости ленватиниба. В дополнениие к результатам лонгитюдного анализа эти данные подтверждают, что редукция дозы ленватиниба и сопроводительная терапия могут быть назначены по мере необходимости без отрицательного влияния на HRQOL.

Особенность проведенного исследования заключалась в том, что пациенты могли продолжать лечение после наступления прогрессирования заболевания при условии, если исследователь предполагал наличие для этих пациентов клинической пользы и хорошей переносимости исследуемых препаратов. Приблизительно 20 % пациентов в каждой из групп продолжали получать исследуемые препараты после подтвержденного прогрессирования. Не исключено, что влияние этой особенности дизайна исследования (лечение после прогрессирования) способствовало благоприятному исходу в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с группой монотерапии сунитинибом в анализе времени до окончательного ухудшения HRQOL. Несмотря на то что между группами комбинации ленватиниба с пембролизумабом и монотерапии сунитинибом наблюдались незначительные различия во времени до первого ухудшения HRQOL, результаты оказались более поразительными при изучении времени до окончательного ухудшения HRQOL. Еще одно объяснение выраженного преимущества комбинации ленватиниба и пембролизумаба перед монотерапией сунитинибом в отношении времени до окончательного ухудшения по сравнению со временем до первого ухудшения HRQOL может заключаться в том, что у некоторых пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба, у которых первоначально было ухудшение HRQOL (возможно из-за нежелательного явления на фоне лечения), впоследствии восстановилось HRQOL, потому что эти пациенты продолжали получать лечение. Время до окончательного ухудшения HRQOL отличается от времени до первого ухудшения HRQOL тем, что оно определяется как количество недель между датой рандомизации и самым ранним событием ухудшения качества жизни в течение периода лечения без последующего восстановления выше порога ухудшения (включая дополнительные оценки после регистрации первого балла ухудшения). Восстановлению HRQOL после первичного ухудшения, которое отражается в показателях времени до окончательного ухудшения, могут способствовать модификация дозы препарата и проведение сопроводительной терапии или одновременно оба этих фактора, что позволило пациентам продолжить лечение и получить терапевтический эффект от комбинации ленватиниба и пембролизумаба. Доказательством данного предположения служит тот факт, что в подавляющем большинстве случаев ухудшение HRQOL (первое и окончательное) было связано со снижением оценки в исходах лечения, отмечаемых пациентами, а не со смертью пациентов.

Результаты анализа оценки HRQOL следует интерпретировать вместе с данными клинического исследования III фазы CLEAR об эффективности и безопасности. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом обеспечивает надежное и клинически значимое улучшение показателей выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и частоты объективных ответов [4]. Медиана выживаемости без прогрессирования (первичной конечной точки в исследовании) составила 23,9 мес (95 % ДИ 20,8–27,7) в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с 9,2 мес (95 % ДИ 6,0–11,0) в группе монотерапии сунитинибом (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,32–0,49; $p$ <0,001). Важно, что сравнение общей выживаемости продемонстрировало значительное преимущество комбинации ленватиниба и пембролизумаба перед монотерапией сунитинибом (медиана общей выживаемости не была достигнута в обеих группах из-за недостаточного времени наблюдения), а частота объективного ответа составила 71,0 % (95 % ДИ 66,3–75,7) в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с 36,1 % (95 % ДИ 31,2–41,1) в группе монотерапии сунитинибом (ОР 1,97; 95 % ДИ 1,69–2,29) [4]. Преимущество в увеличении общей выживаемости при терапии комбинацией ленватиниба и пембролизумаба отмечено у пациентов подгрупп промежуточного прогноза (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,47–0,94) и плохого прогноза (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,23–1,08) по критериям MSKCC, как и в подгруппах промежуточного прогноза (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,50–1,05) и плохого прогноза (ОР 0,30; 95 % ДИ 0,14–0,64) по критериям IMDC. Кроме этого,

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

полный ответ опухоли был достигнут у 16,1 % пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с 4,2 % пациентов группы монотерапии сунитинибом [4]. При дополнительном анализе с обновлением данных (на контрольную дату 31 марта 2021 г.) сохранялось преимущество в показателе общей выживаемости в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,55–0,93) [26]. Медиана продолжительности лечения составила 17,0 (0,1–39,1) мес в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с 7,8 (0,1–37,0) мес в группе монотерапии сунитинибом. Нежелательные явления ≥III степени тяжести были отмечены у 82,4 % пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба и у 71,8 % пациентов группы монотерапии сунитинибом [4]. Таким образом, эти данные в сочетании с результатами анализа HRQOL с высокой степенью доказательности служат основанием для назначения комбинации ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии противоопухолевого лечения пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

Комбинация ленватиниба и эверолимуса также обеспечила преимущество в увеличении выживаемости без прогрессирования и частоты объективного ответа по сравнению с монотерапией сунитинибом [4]. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,7 мес (95 % ДИ 11,1–16,7) в группе комбинации ленватиниба с эверолимусом и 9,2 мес (95 % ДИ 6,0–11,0) в группе монотерапии сунитинибом (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,53–0,80; $p$ <0,001). При сравнении общей выживаемости в группах комбинации ленватиниба с эверолимусом и монотерапии сунитинибом не выявлено достоверных различий (ОР 1,15; 95 % ДИ 0,88–1,50; $p$ = 0,30). Медиана продолжительности лечения составила 11,0 (0,1–40,0) мес в группе комбинации ленватиниба и эверолимуса. Нежелательные явления ≥III степени тяжести были выявлены у 83,1 % пациентов группы комбинации ленватиниба и эверолимуса [4]. Важно отметить, что, хотя комбинация ленватиниба и эверолимуса обеспечила увеличение выживаемости без прогрессирования и частоты объективного ответа по сравнению с монотерапией сунитинибом, результаты анализа HRQOL в этих 2 группах были аналогичными или даже предпочтительными в пользу монотерапии сунитинибом.

Помимо исследования CLEAR опции иммунотерапии и таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы в лечении почечно-клеточного рака также изучались в других клинических исследованиях III фазы, в том числе в нескольких исследованиях проводилась оценка HRQOL. В исследовании CheckMate 214 выполняли оценку HRQOL у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком группы промежуточного и плохого прогноза по критериям IMDC, получавших лечение сунитинибом или иммунотерапию ниволумабом и ипилимумабом [20]. Согласно результатам исследования CheckMate 214 показатели HRQOL сохранялись или улучшались по сравнению с исходным уровнем при лечении комбинацией ниволумаба и ипилимумаба, также при иммунотерапии данной комбинацией наблюдались лучшие показатели HRQOL, чем при монотерапии сунитинибом. В исследовании CheckMate 9ER, в котором у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, ранее не получавших лечение, сравнивали комбинацию ниволумаба с кабозантинибом и монотерапию сунитинибом, исходы, отмечаемые пациентами, показали более высокую оценку HRQOL при лечении комбинацией ниволумаба с кабозантинибом, чем при монотерапии сунитинибом [21]. В исследовании KEYNOTE-426, в котором сравнивали комбинацию пембролизумаба с акситинибом и монотерапию сунитинибом у пациентов с распространенным светлоклеточным почечно-клеточным раком [27], не обнаружено клинически значимых различий между исследуемыми группами в изменении HRQOL по сравнению с исходным уровнем при использовании оценки по опроснику EORTC QLQ-C30 GHS/QOL; однако показатель времени до истинного ухудшения FKSI-DRS был в пользу монотерапии сунитинибом [22, 28]. Несмотря на то что результаты этих исследований не следует сравнивать напрямую из-за того, что в разных клинических исследованиях использовали разные инструменты оценки HRQOL, комбинации таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы и иммунотерапии, вероятно, обеспечивают некоторые различия в профилях HRQOL пациентов. Тем не менее результаты этих исследований показали, что по сравнению с монотерапией сунитинибом комбинации на основе иммунотерапии обладают большей эффективностью и часто улучшают показатели исходов, отмечаемых пациентами, при лечении почечно-клеточного рака.

Выполненный нами анализ HRQOL в исследовании CLEAR имеет несколько ограничений. Прежде всего, это открытое исследование, в котором группы лечения не были «ослеплены», вследствие чего пациент мог предпочесть остаться в одной из двух исследуемых групп лечения. Кроме этого, при статистическом анализе значение α не корректировалось на множественные сравнения. Несмотря на то что минимально важные пороговые значения различий в нашем исследовании были выбраны на основе опубликованных источников, в литературе отсутствует единообразие в отношении пороговых значений. Для решения данной проблемы мы использовали внутрипациентные пороговые значения, которые имеют большую дисперсию, чем внутригрупповые пороговые значения, и, следовательно, оказываются выше. Однако с учетом того, что между исследуемыми группами пациентов наблюдались

ЛЕВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

различия по шкале финансовых трудностей EORTC QLQ-C30, все исследуемые лекарственные препараты на протяжении исследования предоставлялись бесплатно, и, таким образом, сложно контролировать финансовые трудности в сопоставлении между группами. Кроме этого, не исключено наличие потенциальной предвзятости в пользу сунитиниба из-за выбора сроков оценки HRQOL у пациентов группы сунитиниба, так как оценки, проводимые в нечетных циклах, совпадали с окончанием 2-недельного перерыва в лечении сунитинибом (т.е. после 3-го цикла (6-я неделя) и 5-го цикла (12-я неделя)), когда можно было ожидать, что у пациентов группы сунитиниба будут лучше показатели HRQOL, чем у пациентов групп комбинации ленватиниба с эверолимусом и комбинации ленватиниба с пембролизумабом.

**Заключение**

Результаты нашего анализа оценки HRQOL данных клинического исследования CLEAR (исследование 307/KEYNOTE-581) продемонстрировали аналогичные или более благоприятные показатели при лечении комбинацией ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с монотерапией сунитинибом. Напротив, показатели оценки HRQOL при монотерапии сунитинибом были аналогичными или более предпочтительными по сравнению с комбинацией ленватиниба и эверолимуса. В заключение необходимо отметить, что результаты нашего исследования оценки HRQOL, как и ранее доказанных эффективности и безопасности [4], подтверждают применение комбинации ленватиниба и пембролизумаба в качестве стандартной терапии 1-й линии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9
2. McDermott D.F., Lee J.L., Bjarnason G.A. et al. Open-label, single-arm phase II study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2021;39(9):1020–8. DOI: 10.1200/JCO.20.02363
3. Lee C.H., Shah A.Y., Rasco D. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with either treatment-naive or previously treated metastatic renal cell carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): a phase 1b/2 study. Lancet Oncol 2021;22(7):946–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00241-2
4. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
5. Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N. et al. Kidney cancer, version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2022;20(1):71–90. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0001
6. Powles T., Albiges L., Bex A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. Ann Oncol 2021;32(12):1511–19. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.014
7. Merck Sharp & Dohme. Keytruda® (pembrolizumab) package insert. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck Sharp & Dohme, 2021.
8. Eisai. Lenvima® (lenvatinib) package insert. Nutley, NJ, USA: Eisai, 2021.
9. Padala S.A., Kallam A. Clear cell renal carcinoma. StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2021.
10. Song X.D., Tian Y.N., Li H. et al. Research progress on advanced renal cell carcinoma. J Int Med Res 2020;48(6):300060520924265. DOI: 10.1177/0300060520924265
11. Kekäle M., Peltoniemi M., Airaksinen M. Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on per oral tyrosine kinase inhibitor treatment. Patient Prefer Adherence 2015;9:1733–40. DOI: 10.2147/PPA.S92125
12. Yu S.T., Ge J.N., Luo J.Y. et al. Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Cancer Manag Res 2019;11:1525–32. DOI: 10.2147/CMAR.S191499
13. Cabanillas M.E., Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. Semin Oncol 2019;46(1):57–64. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.11.004
14. Ellithi M., Elnair R., Chang G.V., Abdallah M.A. Toxicities of immune checkpoint inhibitors: itis-ending adverse reactions and more. Cureus 2020;12(2):e6935. DOI: 10.7759/cureus.6935
15. Zhou K., Fountzilas C. Outcomes and quality of life of systemic therapy in advanced hepatocellular carcinoma. Cancers (Basel) 2019;11(6):861. DOI: 10.3390/cancers11060861
16. Cella D., Yount S., Brucker P.S. et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. Value Health 2007;10(4):285–93. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00183.x
17. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85(5):365–76. DOI: 10.1093/jnci/85.5.365
18. Rabin R., de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med 2001;33(5):337–43. DOI: 10.3109/07853890109002087
19. Cella D., Motzer R.J., Suarez C. et al. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23(2):292–303. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00693-8
20. Cella D., Grünwald V., Escudier B. et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(2):297–310. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30778-2
21. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(9):829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

22. Bedke J., Rini B., Plimack E. et al. Health-related quality-of-life (HRQoL) analysis from KEYNOTE-426: pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) *vs* sunitinib for advanced renal cell carcinoma (RCC). European Association of Urology (EAU20) Virtual Congress. July 17–26, 2020.
23. Cella D., Li J.Z., Cappelleri J.C. et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2008;26(22):3763–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5145
24. Osoba D., Rodrigues G., Myles J. et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998;16(1):139–44. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.139
25. Pickard A.S., De Leon M.C., Kohlmann T. et al. Psychometric comparison of the standard EQ-5D to a 5 level version in cancer patients. Med Care 2007;45(3):259–63. DOI: 10.1097/01.mlr.0000254515.63841.81
26. Choueiri T.K., Powles T., Porta C. et al. A phase 3 trial of lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib as a first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma: overall survival follow-up analysis (the CLEAR study). Kidney Cancer Research Summit (KCRS21). Oct 7–8, 2021.
27. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714
28. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessement report, procedure no. EMEA/H/C/003820/II/0069. July 25, 2019. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf (accessed Nov 8, 2021).

**Благодарность**
Настоящее исследование было спонсировано Eisai (Натли, штат Нью-Джерси, США) и Merck Sharp & Dohme, дочерней компанией Merck & Co (Кенилворт, штат Нью-Джерси, США). Пациенты, получавшие лечение в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна–Кеттеринга, частично имели поддержку в рамках гранта/основного гранта на поддержку Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (NCI P30 CA008748). Помощь в написании медицинской статьи была оказана H.A. Mitchell (Oxford PharmaGenesis, Ньютаун, штат Пенсильвания, США) и финансировалась Eisai и Merck Sharp & Dohme, дочерней компанией Merck & Co.

**Вклад авторов**
R. Motzer, L. Bennett, J. Wang, J.J. Pan, T.L. Saretsky, R.F. Perini, C.S. He, K. Mody, D. Cella: разработка концепции исследования, дизайна исследования и подтверждение данных.
Все авторы несут ответственность за сбор данных, анализ данных, интерпретацию данных, написание и редактирование рукописи, утверждение публикации. Все авторы имеют полный доступ ко всем данным исследования и несут окончательную ответственность за принятие решения о настоящей публикации.

**Конфликт интересов**
R. Motzer получал научно-исследовательские гранты от Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Genentech/Roche, Merck и Pfizer и является консультантом при AstraZeneca, Aveo Pharmaceuticals, Eisai, EMD Serono, Exelixis, Genentech/Roche, Incyte, Lilly, Merck, Novartis и Pfizer.
C. Porta является консультантом и получал гонорары от Angelini Farma, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, EUSA Pharma, General Electric, Ipsen, Janssen, Merck, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis и Pfizer, предоставляет экспертные заключения для EUSA Pharma и Pfizer, является членом в руководящих комитетах протоколов исследований при Bristol Myers Squibb, Eisai, EUSA Pharma и MSD и получал гранты на поездки от Roche.
B. Alekseev получил поддержку для настоящей публикации от Eisai, получал гранты и контракты от Amgen, AstraZeneca, Astellas, Bayer, Bristol Myers Squibb, Ferring, Ipsen, Janssen, Merck, MSD, Pfizer, Sanofi и Roche, является консультантом и получал гонорары от Amgen, AstraZeneca, Astellas, Bayer, Bristol Myers Squibb, Ferring, Ipsen, Janssen, Merck, MSD, Pfizer, Sanofi и Roche; предоставляет экспертные заключения для Amgen, AstraZeneca, Astellas, Bayer, Bristol Myers Squibb, Ferring, Ipsen, Janssen, Merck, MSD, Pfizer, Sanofi и Roche, получал гранты на поездки от AstraZeneca, Astellas, Bayer, Bristol Myers Squibb, Ferring, Ipsen, Janssen, Merck, MSD, Pfizer, Sanofi и Roche, участвовал в совете по мониторингу безопасности данных или консультативном совете при Astellas, Ipsen и Janssen.
S.Y. Rha получал гранты или контракты, гонорары и участвовал в совете по мониторингу безопасности данных или консультативном совете при Eisai.
T.K. Choueiri получил поддержку для настоящей публикации от Eisai и Merck, получал научно-исследовательские гранты от AstraZeneca, Aveo, Bayer, Bristol Myers Squibb, Eisai, EMD Serono, Exelixis, GlaxoSmithKline, Lilly, Merck, Nikang, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi/Aventis и Takeda; имеет зарегистрированные патенты, лицензионные платежи или иную интеллектуальную собственность (отсутствие доходов на текущую дату), связанную с биомаркерами ингибиторов иммунных контрольных точек и циркулирующей опухолевой ДНК; получает вознаграждение за консультации, гонорары или является консультантом при Alexion, Analysis Group, Aravive, AstraZeneca, Aveo, Bayer, Bristol Myers Squibb, Calithera, Cerulean, Corvus, Eisai, EMD Serono, Exelixis, Foundation Medicine, Genentech, GlaxoSmithKline, Heron Therapeutics, Infinity Pharma, Ipsen, Janssen Oncology, IQVIA, Lilly, Merck, NCCN, NiKang, Novartis, Nuscan, Peloton, Pfizer, Prometheus Labs, Roche, Sanofi/Aventis, Surface Oncology, Tempest, Up-to-Date, мероприятий, связанных с непрерывным медицинским образованием (например, OncLive, PVI и MJH Life Sciences), US National Cancer Institute Genitourinary Steering Committee, American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology и National Comprehensive Cancer Network; поездки на экспертные совещания, лекции или консультативные советы; владение акциями в Pionyr и Tempest.
M.J. Mendez-Vidal является консультантом при Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, EUSA Pharma, Ipsen, EISAI, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Roche и Sanofi; получает гонорары от Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, Ipsen, EUSA Pharma, Janssen-Cilag, Pfizer и Roche; получает гранты для посещения мероприятий и поездки от Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, Ipsen, Janssen-Cilag, Pfizer и Roche.
A. Kapoor получает гонорары за лекции, выступления, доклады, написание рукописей и образовательные мероприятия для Merck, Bristol Myers Squibb, Ipsen, Eisai, Janssen и AbbVie; руководящие или фидуциарные роли в других правлениях, обществах, комитетах или правозащитных группах, оплачиваемых или неоплачиваемых; является вице-президентом Kidney Cancer Canada; владеет акциями или опционами на акции в Verity Pharma.
J.C. Goh получает гонорары за лекции, выступления, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия для AstraZeneca, MSD Australia (Merck), Ipsen и Bristol Myers Squibb; участвовал в совете по мониторингу безопасности данных или консультативном совете при Bristol Myers Squibb и Janssen (Johnson & Johnson); владеет акциями или опционами на акции в ICON Cancer Care, Australia.

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

M. Eto получает исследовательские гранты от Kissei, Sanofi, Astellas, ONO, Takeda и Bayer; получает гонорары за лекции для MSD, ONO, Chugai, Novartis, Pfizer, Bristol Myers Squibb, Takeda, Janssen и Merck.
L. Bennett и J. Wang являются сотрудниками RTI Health Solutions, с которой Eisai заключила контракт на проведение статистического анализа, представленного в настоящей рукописи.
J.J. Pan и C.S. He являются штатными сотрудниками Eisai.
T.L. Saretsky является оплачиваемым сотрудником и акционером Merck & Co.
R.F. Perini является сотрудником и владельцем акций Merck & Co.
K. Mody является сотрудником Eisai.
D. Cella получает гонорары за консультации для Eisai, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Merck, Novartis, Ipsen и Evidera, является президентом FACIT.org.
S.H. Hong декларирует отсутствие конфликта интересов.

**Доступность данных**
Данные являются коммерческой тайной и не будут доступны для обмена; однако Eisai будет рассматривать письменные запросы на предоставление данных в каждом конкретном случае. Письменные запросы на предоставление данных следует направлять K. Mody (kalgi_mody@eisai.com).

**Финансирование.** Eisai (Натли, штат Нью-Джерси, США), Merck Sharp & Dohme, дочерняя компания Merck & Co (Кенилворт, штат Нью-Джерси, США).

**Статья поступила:** 15.05.2022. **Принята к публикации:** 17.06.2022.
**Article submitted:** 15.05.2022. **Accepted for publication:** 17.06.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-58-65

CC BY 4.0

# Тканевая экспрессия антиапоптотического белка сурвивина как потенциальный биомаркер рака предстательной железы

**И.А. Абоян[1], Е.Н. Федотова[1], С.И. Лемешко[1], А.Ю. Максимов[2], Е.Ф. Комарова[2]**

*[1]МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье» г. Ростова-на-Дону»; Россия, 344011 Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 70/3;*
*[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63*

**Контакты:** Екатерина Николаевна Федотова *eka140184@yandex.ru*

**Введение.** Избыточная экспрессия сурвивина связана с ингибированием гибели клеток, инициированной внешними или внутренними путями апоптоза. Повышенная экспрессия сурвивина была показана при различных злокачественных новообразованиях, включая рак легких, поджелудочной и молочной желез, толстой кишки, плоскоклеточный рак полости рта и неходжкинские лимфомы высокой степени злокачественности.
**Цель исследования** – изучить уровень экспрессии сурвивина в тканях рака предстательной железы для оценки его как диагностического маркера данного заболевания.
**Материалы и методы.** У пациентов с раком предстательной железы ($n$ = 64) и доброкачественной гиперплазией предстательной железы ($n$ = 33) оценивали уровень экспрессии сурвивина и его субклеточную локализацию иммуногистохимическим методом. Использовали образцы тканей, полученные при трансректальной биопсии. Контрольной тканью (нормой) считали образцы предстательной железы, полученные после цистпростатэктомии у пациентов с нормальным уровнем простатического специфического антигена и без изменений по данным ультразвукового исследования ($n$ = 36).
**Результаты.** В группе рака предстательной железы 48,4 % образцов имели высокий уровень экспрессии сурвивина (уровень окрашивания 3+). Образцы доброкачественной гиперплазии предстательной железы в основном имели уровень 2+, при этом отрицательно окрашенных образцов было 9,1 %. В нормальном эпителии 100 % образцов были отрицательно окрашенными.
При сумме баллов по шкале Глисона <7 в 62,5 % случаев экспрессия сурвивина была менее 3+, при >7 в 68,8 % случаев обнаружена высокоположительная реакция. Большая часть образцов тканей при уровне простатического специфического антигена >10 нг/мл была сопряжена с высокой степенью экспрессии сурвивина. При индексе здоровья предстательной железы (PHI) ≥60 выявлено почти 50 % высокоположительных клеток. Отрицательная окраска на сурвивин в наибольшем проценте была характерна для PHI <25. В группе пациентов с плотностью индекса здоровья предстательной железы (DPHI) <0,8 преобладали степени окрашивания сурвивина 1+ и 2+, тогда как группа с показателем >0,8 характеризовалась высоким уровнем окрашивания (3+) клеток предстательной железы.
По мере нарастания суммы баллов по шкале Глисона тип окрашивания сменялся на ядерно-цитоплазматический, и при оценке GG4–5 (≥4 + 4) наибольшее количество образцов имело степень окрашивания 2+. В зависимости от уровня инициального простатического специфического антигена тип и частота окрашивания в образцах ткани предстательной железы не различались.
**Заключение.** Иммуногистохимическая оценка уровня сурвивина, в том числе его субклеточной локализации, опухолевоассоциированная. Уровень сурвивина можно рассматривать в качестве потенциального биомаркера для дифференциальной диагностики, а также для прогноза течения рака предстательной железы.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, экспрессия сурвивина

**Для цитирования:** Абоян И.А., Федотова Е.Н., Лемешко С.И. и др. Тканевая экспрессия антиапоптотического белка сурвивина как потенциальный биомаркер рака предстательной железы. Онкоурология 2022;18(2):58–65. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-58-65

# Tissue expression of the antiapoptotic protein survinin as a potential biomarker of prostate cancer

***I.A. Aboyan[1], E.N. Fedotova[1], S.I. Lemeshko[1], A.Yu. Maksimov[2], E.F. Komarova[2]***

*[1]Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don; 70/3 Dolomanovskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia;*
*[2]National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th line St., Rostov-on-Don 344037, Russia*

**Contacts:** Ekaterina Nikolaevna Fedotova *eka140184@yandex.ru*

**Background.** Excessive expression of survivin is associated with inhibition of cell death, activated by extrinsic or intrinsic apoptotic pathways. The survininin overexpression has been shown in various malignancies, including lung cancer, pancreatic and breast cancer, colon cancer, oral squamous cell carcinoma and high grade non-Hodgkin lymphomas.
**Aim.** To investigate the level of survivin expression in prostate cancer tissues, and evaluate it as a diagnostic marker of prostate cancer.
**Materials and methods.** The level of survivin expression and its subcellular localization were assessed immunohistochemically in patients with prostate cancer ($n$ = 64) and benign prostatic hyperplasia ($n$ = 33). Tissue samples obtained at transrectal biopsy were used for analysis. Prostate cancer samples obtained after cystprostatectomy in patients with normal prostate specific antigen level and normal ultrasound findings ($n$ = 36) were considered control tissue (norm).
**Results.** In prostate cancer group 3+ samples with a high level of survivin expression were present in 48.4 % of cases. In benign prostatic hyperplasia group the majority of samples were assessed as 2+, while 9.1 % of samples were negatively stained. 100 % of normal epithelium samples were negative.
In patients with Gleason score <7 a survivin expression level was less than 3+ in 62.5 % of cases, and in patients with Gleason score >7 a highly positive reaction was detected in 68.8 % of cases. A high level of survivin expression was found in the large proportion of tissue samples at prostate specific antigen levels >10 ng/ml. Almost 50 % of highly positive cells were detected at a prostate health index (PHI) value of ≥60. The largest percentage of negative staining for surviving was common with PHI value <25. The degrees of staining for survining 1+ and 2+ prevailed in patients with prostate health index density (DPHI) <0.8, while a high level of prostate cells staining 3+ was observed at >0.8.
As a Gleason score increase we observe the change of staining type for nucleocytoplasmic, and the largest number of samples has a staining degree of 2+ at a score GG4–5 (≥4 + 4). The type and frequency of prostate tissue samples staining were not differ depending on the initial prostate specific antigen level.
**Conclusion.** Immunohistochemical assessment of the survivin level, including its subcellular localization, could be considered as tumor-associated and a potential biomarker for differential diagnosis and prediction of prostate cancer course.

**Keywords:** prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, survinin expression

**For citation:** Aboyan I.A., Fedotova E.N., Lemeshko S.I. et al. Tissue expression of the antiapoptotic protein survinin as a potential biomarker of prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):58–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-58-65

## Введение

Процессы выживания и гибели клеток включают высокорегулируемые сигнальные пути, в частности молекулярные пути регуляции апоптоза [1, 2]. Ингибиторы апоптоза (IAP) представляют собой группу белков, которые опосредуют несколько путей, в том числе клеточный цикл, иммунитет, воспаление и гибель клеток [3–5]. Одним из недавно обнаруженных IAP является белок сурвивин.

Сурвивин (baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 5, бакуловирусный ингибитор мотива апоптозных повторов 5) кодируется геном *BIRC5*. Главная функциональная роль сурвивина заключается в ингибировании апоптоза и, соответственно, в усилении пролиферации клеток как центрального регулятора образования веретена деления и усиления ангиогенеза опухоли [6]. Считают, что его цитоплазматический пул ингибирует процессинг инициатора каспазы 9 и далее каспазы 3 и каспазы 7 – конечных эффекторов апоптоза. Избыточная экспрессия сурвивина связана с ингибированием гибели клеток, инициированной внешними или внутренними путями апоптоза [7].

Повышенная экспрессия сурвивина была показана при различных злокачественных новообразованиях, включая рак легких, молочной железы, толстой кишки, плоскоклеточный рак полости рта и неходжкинские лимфомы высокой степени злокачественности [8–11]. В большинстве этих опухолевых образований повышенная экспрессия связана с биологически агрессивными подтипами рака и плохим прогнозом.

**Цель исследования** – изучение уровня экспрессии сурвивина в тканях рака предстательной железы (РПЖ) для оценки возможности использования его как диагностического маркера данного заболевания.

### Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, поступившие в урологическое отделение Клинико-диагностического центра «Здоровье» и НМИЦ онкологии г. Ростова-на-Дону с жалобами на нарушение функции нижних мочевых путей, а также на повышенный уровень общего простатического специфического антигена (ПСА), выявленный при профилактическом осмотре. Критериями включения больных в исследование явились возраст менее 75 лет, инициальный уровень ПСА менее 12 нг/мл, наличие данных морфологического исследования образцов опухоли. Критериями исключения были декомпенсированная сопутствующая соматическая патология, признаки острого или обостренного хронического простатита на момент обследования, лабораторные или клинические признаки острого воспаления мочевых путей, наличие хронической болезни почек. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено этическим комитетом НМИЦ онкологии. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В результате проведенного комплексного обследования, а также с учетом полученных данных морфологической диагностики пациенты были разделены на 2 исследуемые группы: с верифицированной аденокарциномой предстательной железы ($n$ = 64); с верифицированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) с простатической интраэпителиальной неоплазией разной степени ($n$ = 33).

Оценку экспрессии антиапоптотического белка в тканях проводили иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Образцы тканей для исследования собирали при трансректальной мультифокальной биопсии. Контрольной тканью (нормой) считали образцы предстательной железы, полученные после цистпростатэктомии пациентов с исходно нормальным уровнем ПСА и без изменений по данным ультразвукового исследования ($n$ = 36).

Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах парафиновых блоков, предназначенных для стандартного морфологического исследования, с помощью поликлональных антител Survivin (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США) в разведении 1:200. Оценку экспрессии маркеров изучали как минимум в 10 случайно выбранных полях зрения, количество положительных клеток подсчитывали на 1000 клеток. Ткани, в которых окрашенные клетки составляли 10 % и более, считали положительными по сурвивину, менее 10 % – отрицательными. Ранжирование числа положительных клеток происходило согласно следующим критериям: 10–29 % положительных клеток – 1+, или 1 балл (слабое окрашивание); 30–50 % – 2+, или 2 балла (средний уровень окрашивания); >50 % – 3+, или 3 балла (сильное окрашивание). Кроме этого, проводили качественную оценку окрашивания в клетке – цитоплазматического, ядерного или окрашивания смешанного типа. Степень злокачественности опухоли предстательной железы определяли в соответствии со шкалой Глисона и классификацией ISUP (Международного общества урологических патологов, градирующая группа GG) при стандартном гистологическом исследовании. ISUP рекомендует указывать прогностическую группу в гистологическом заключении после суммы баллов по шкале Глисона, например, сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4), группа 2 (GG2) или сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3), группа 3 (GG3). При этом в классификации сохранены прогностические группы ацинарной аденокарциномы, рассчитывающиеся на основании показателей TNM, уровня ПСА и суммы баллов по шкале Глисона [12].

В исследовании также были рассчитаны ПСА-ассоциированные показатели: индекс здоровья предстательной железы (PHI) и плотность индекса здоровья предстательной железы (DPHI) согласно формулам [13–15].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft. Inc., США). Анализ достоверности различий оценивали с помощью $\chi^2$-критерия Пирсона. Различия считали достоверными при пороговом уровне $p$ <0,05.

### Результаты

В группе РПЖ преобладали образцы с высоким уровнем экспрессии сурвивина – 48,4 % образцов имели уровень окрашивания 3+ и всего 1 (1,6 %) образец был отрицательно окрашенным (табл. 1). Образцы ДГПЖ в большинстве случаев имели преимущественно слабый и средний уровни окрашивания, при этом отрицательно окрашенных образцов было 9,1 %. Все образцы в группе гистологически неизмененной ткани предстательной железы положительного окрашивания не имели. Различия экспрессии сурвивина между 3 исследованными группами были статистически значимыми ($p$ <0,01) (см. табл. 1).

В образцах опухолевой ткани пациентов с РПЖ была оценена корреляция экспрессии сурвивина в клетках опухоли со степенью злокачественности опухоли (табл. 2).

У пациентов с суммой баллов по шкале Глисона <7 (GG1) чаще (в 62,5 % случаев) встречалась экспрессия сурвивина менее 3+. При этом у пациентов с суммой балов по шкале Глисона ≥7, напротив, чаще (в 68,8 % случаев) было отмечено сильное окрашивание, т.е. имел место более высокий уровень экспрессии сурвивина. Таким образом, чем выше степень злокачественности опухоли, определенная по шкале Глисона, тем больше число положительных клеток и степень интенсивности окрашивания на сурвивин.

**Таблица 1.** *Уровни экспрессии сурвивина при различных гистологических состояниях ткани предстательной железы*
**Table 1.** *Survivin expression levels in the defferent histological conditions of the prostate tissue*

| Группа<br>Group | Уровень экспрессии сурвивина, *n* (%)<br>Survivin expression level, *n* (%) | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | отрицательный<br>negative | 1+ | 2+ | 3+ | всего<br>total | |
| Норма<br>Norm | 36 (100) | 0 | 0 | 0 | 36 (100) | <0,01 |
| Доброкачественная гиперплазия предстательной железы<br>Benign prostatic hyperplasia | 3 (9,1) | 16 (48,5) | 8 (24,2) | 6 (18,2) | 33 (100) | |
| Рак предстательной железы<br>Prostate cancer | 1 (1,6) | 9 (14,1) | 23 (35,9) | 31 (48,4) | 64 (100) | |
| *Всего*<br>*Total* | 40 (30,1) | 17 (12,8) | 39 (29,3) | 37 (27,8) | 133 (100) | |

***Примечание.*** *Достоверность различий определена по $\chi^2$-критерию Пирсона.*
***Note.*** *Significance of differences was determined by Pearson's $\chi^2$-criterion.*

**Таблица 2.** *Зависимость экспрессии сурвивина в клетках опухоли от степени злокачественности опухоли у пациентов с раком предстательной железы*
**Table 2.** *Dependence of survivin expression in tumor cells on the degree of malignancy of the tumor in patients with prostate cancer*

| Сумма баллов по шкале Глисона<br>Gleason score | Уровень экспрессии сурвивина, *n* (%)<br>Survivin expression level, *n* (%) | | |
|---|---|---|---|
| | менее 3+<br>less than 3+ | 3+ | всего<br>total |
| <7 | 20 (62,5) | 10 (31,2) | 30 (46,9) |
| ≥7 | 12 (37,5) | 22 (68,8) | 34 (53,1) |
| *Всего*<br>*Total* | 32 (100) | 32 (100) | 64 (100) |

Была определена вероятность оценки по шкале Глисона и уровня экспрессии сурвивина у больных РПЖ. Обнаружено, что вероятность иметь сумму баллов по шкале Глисона ≥7 у пациентов с окрашиванием 3+ в 3,3 раза выше, чем у пациентов с ИГХ-экспрессией сурвивина менее 50 %.

При оценке зависимости уровня инициального ПСА в сыворотке крови от ИГХ-экспрессии сурвивина обнаружена статистически значимая связь ($p$ <0,001) (табл. 3). Большая часть образцов тканей при уровне ПСА ≥10 нг/мл была сопряжена с высокой степенью экспрессии сурвивина. В образцах опухолевой ткани у пациентов с уровнем ПСА <4 нг/мл высокоположительная экспрессия сурвивина встречалась в 4,3 % случаев.

Также оценивали зависимость экспрессии сурвивина в ткани предстательной железы от показателя PHI (см. табл. 3). Выявлено увеличение процента окрашенных клеток высокой степени по мере роста экспрессии сурвивина. Так, при PHI ≥60 обнаружено более 50 % высокоположительных клеток. Отрицательная окраска на сурвивин в наибольшем проценте была характерна для величины PHI <25.

Оценка зависимости экспрессии сурвивина от величины DPHI выявила различия между группами DPHI >0,8 или <0,8 (см. табл. 3). В группе пациентов с DPHI <0,8 преобладали степени окрашивания сурвивина 1+ и 2+, тогда как группа с показателем DPHI >0,8 характеризовалась высоким уровнем окрашивания (3+) клеток предстательной железы.

Считается, что для проявления антиапоптотического эффекта сурвивин должен находиться в цитоплазме клетки, в частности в митохондриях, из которых он высвобождается под действием проапоптотических стимулов [16, 17]. В цитоплазме сурвивин взаимодействует с другим белком IAP, XIAP33, который согласованно активируется при РПЖ [17].

**Таблица 3.** *Зависимость экспрессии сурвивина в ткани предстательной железы от уровня показателей на основе простатического специфического антигена*

**Table 3.** *Dependence of survivin expression in prostate tissue on the level of indicators based on prostate specific antigen*

| Показатель<br>Parameter | Уровень экспрессии сурвивина, %<br>Survivin expression level, % | | | | $p$ ($\chi^2$) |
|---|---|---|---|---|---|
| | отрицательный<br>negative | 1+ | 2+ | 3+ | |
| Уровень простатического специфического антигена, нг/мл:<br>Prostate specific antigen level, ng/ml: | | | | | 0,005 (23,3) |
| <4 | 29,8 | 31,6 | 34,3 | 4,3 | |
| 4–9,9 | 13 | 25,8 | 35,3 | 26,6 | |
| ≥10 | 3,8 | 19,6 | 34,3 | 42,3 | |
| Индекс здоровья предстательной железы (PHI):<br>Prostate health index (PHI): | | | | | <0,0001 (31,4) |
| <25 | 31,7 | 33,3 | 29,7 | 5,5 | |
| 25–39 | 41 | 12,2 | 27,3 | 19,4 | |
| 40–59 | 36,5 | 3,8 | 17,3 | 48,9 | |
| ≥60 | 11,4 | 6,1 | 31,2 | 51,3 | |
| Плотность индекса здоровья предстательной железы (DPHI):<br>Prostate health index density (DPHI): | | | | | <0,0001 (41,9) |
| <0,8 | 39,8 | 29,9 | 15,4 | 14,9 | |
| >0,8 | 5,5 | 9,8 | 35,3 | 49,4 | |

***Примечание.*** *Здесь и в табл. 4: достоверность различий определена по $\chi^2$-критерию Пирсона.*
***Note.*** *Here and in table 4: significance of differences was determined by Pearson's $\chi^2$-criterion.*

Было показано, что в нормальной неизмененной ткани предстательной железы наибольшую представленность имеет ядерный сурвивин, тогда как в патологической ткани больше обнаружено ядерно-цитоплазматическое окрашивание белка (табл. 4). В группе РПЖ ядерно-цитоплазматическое окрашивание встречалось более чем в 80 % случаев против почти 60 % при ДГПЖ и 40 % в нормальной ткани предстательной железы. При этом выявлены различия между группами ДГПЖ и РПЖ по интенсивности окрашивания. В группе РПЖ значимо чаще встречалась высокоположительная реакция окрашивания в цитоплазме клеток (см. табл. 4).

**Таблица 4.** *Интенсивность и частота окрашивания сурвивина в ткани предстательной железы*

**Table 4.** *Intensity and frequency of staining of survivin in prostate tissue*

| Показатель<br>Parameter | Тип окрашивания, %<br>Staining type, % | | | | $p$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | ядерный<br>nuclear | ядерно-цитоплазматический<br>nuclear-cytoplasmic | | | |
| | | 1+ | 2+ | 3+ | |
| Гистологические группы:<br>Histological groups: | | | | | <0,0001 |
| норма<br>norm | 65,9 | 23,4 | 8,6 | 3,3 | |
| доброкачественная гиперплазия предстательной железы<br>benign prostatic hyperplasia | 42,8 | 26,2 | 22,9 | 8,1 | |
| рак предстательной железы<br>prostate cancer | 16,5 | 18,1 | 30,6 | 34,8 | |
| Градирующая группа (GG) (сумма баллов по шкале Глисона):<br>Grading group (GG) (Gleason scores): | | | | | <0,0001 |
| GG1 (3 + 3) | 45,4 | 24,4 | 23,6 | 6,6 | |
| GG2 (3 + 4) | 35,6 | 26,2 | 30,1 | 8,1 | |
| GG3 (4 + 3) | 36,2 | 18,1 | 30,9 | 14,8 | |
| GG4–5 (≥4 + 4) | 29,2 | 16,7 | 37,5 | 16,7 | |

*Окончание табл. 4*
*End of table 4*

| Показатель<br>Parameter | Тип окрашивания, %<br>Staining type, % | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| | ядерный<br>nuclear | ядерно-цитоплазматический<br>nuclear-cytoplasmic | | | |
| | | 1+ | 2+ | 3+ | |
| Уровень простатического специфического антигена, нг/мл:<br>Prostate specific antigen level, ng/ml: | | | | | |
| <4 | 40,9 | 25,0 | 27,5 | 6,6 | 0,481 |
| 4–9,9 | 41,6 | 23,2 | 27,1 | 8,0 | |
| ≥10 | 37,2 | 23,5 | 28,5 | 10,8 | |

Сопоставление интенсивности и частоты окрашивания сурвивина в ткани РПЖ в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона также обнаружило взаимосвязь субклеточной локализации белка при нарастании агрессивности рака (см. табл. 4). При оценке по шкале Глисона GG1 (3 + 3) почти в половине случаев встречался ядерный тип окрашивания сурвивина. По мере нарастания суммы баллов по шкале Глисона тип окрашивания сменялся на ядерно-цитоплазматический, и при оценке GG4–5 (≥4 + 4) наибольшее количество образцов имело степень окрашивания 2+.

В зависимости от уровня инициального ПСА тип и частота окрашивания в образцах ткани предстательной железы не различались (см. табл. 4). В большинстве случаев наблюдался смешанный тип окрашивания сурвивина низкого (1+) и среднего (2+) уровней. Только у пациентов с уровнем ПСА ≥10 нг/мл была обнаружена тенденция еще большего снижения ядерной локализации сурвивина.

## Обсуждение

Таким образом, при ИГХ-исследовании экспрессии белка сурвивина в образцах ткани предстательной железы выявлены различия по уровню, интенсивности и частоте окрашивания клеток в зависимости от гистологической характеристики. Полученные результаты свидетельствуют об отрицательной экспрессии сурвивина в гистологически неизмененных образцах тканей предстательной железы, тогда как в патологических тканях она положительна, т. е. по мере малигнизации тканей предстательной железы экспрессия белка увеличивается. Это согласуется с ранее опубликованными данными о различии уровня сурвивина в зависимости от гистологического типа ткани предстательной железы [18]. В образцах тканей РПЖ обнаружена корреляция повышенной экспрессии сурвивина с высокой суммой баллов по шкале Глисона.

Выявленные закономерности согласуются с данными литературы, свидетельствующими об отсутствии экспрессии этого белка в неизмененных тканях предстательной железы и увеличении экспрессии белка в патологических клетках, а также по мере усиления агрессивности рака [19, 20]. Экспрессия сурвивина была ранее обнаружена при наиболее распространенных опухолях, и гиперэкспрессия сопряжена с риском смерти [8, 21].

В ходе исследования нами выявлена ассоциация экспрессии сурвивина в тканях предстательной железы с содержанием инициального ПСА, а также с PHI и DPHI. Обнаружено, что более высокие уровни этих показателей сопряжены с высокой степенью экспрессии сурвивина. В некоторых последних исследованиях была показана большая эффективность оценки PHI и DPHI по сравнению с уровнем общего ПСА в прогнозировании положительных результатов биопсии, при этом DPHI превосходит PHI в предсказательной ценности при сочетанной ультразвуковой/магнитно-резонансной диагностике РПЖ [22].

Полученные результаты также подтвердили исследования по сопряженности ядерной и цитоплазматической субклеточной локализации сурвивина со степенью трансформации клеток предстательной железы [23].

## Заключение

Ткани РПЖ характеризуются высокой экспрессией белка сурвивина в отличие от нормальных эпителиальных клеток предстательной железы, в которых данный белок не выявляется. Дополнительная цитоплазматическая экспрессия, определенная с помощью ИГХ, обнаруживается более чем у 80 % пациентов с РПЖ. Кроме этого, экспрессия белка сурвивина в цитоплазме коррелирует с биологической агрессивностью опухоли, оцененной по степени злокачественности РПЖ.

Иммуногистохимическая оценка уровня сурвивина, в том числе его субклеточной локализации, опухолевоассоциированная. Уровень сурвивина можно рассматривать в качестве потенциального биомаркера для дифференциальной диагностики, а также для прогноза течения РПЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А. и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 2(114):40–5. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A. Changes in markers of proliferation, neoangiogenesis and plasminogen activation system in rectal cancer tissue. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology 2015;2(114):40–5. (In Russ.)].
2. Кутилин Д.С., Димитриади С.Н., Водолажский Д.И. и др. Влияние тепловой ишемии-реперфузии на экспрессию апоптоз-регулирующих генов в почечной ткани больных с почечно-клеточным раком. Нефрология 2017;21(1):80–6. [Kutilin D.S., Dimitriadi S.N., Vodolazhsky D.I. et al. Effect of thermal ischemia-reperfusion on expression of apoptosis-regulating genes in the renal tissue of patients with renal cell carcinoma. Nefrologiya = Nephrology 2017;21(1):80–6. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-1-80-86
3. Su Z., Yang Z., Xu Y. et al. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. Mol Cancer 2015;14(1):48. DOI: 10.1186/s12943-015-0321-5
4. Saleem M., Qadir M.I., Perveen N. et al. Inhibitors of apoptotic proteins: new targets for anticancer therapy. Chem Biol Drug Des 2013;82(3):243–51. DOI: 10.1111/cbdd.12176
5. Rivadeneira D.B., Caino M.C., Seo J.H. et al. Survivin promotes oxidative phosphorylation, subcellular mitochondrial repositioning, and tumor cell invasion. Sci Signal 2015;8(389):80. DOI: 10.1126/scisignal.aab1624
6. Mita A.C., Mita M.M., Nawrocki S.T., Giles F.J. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics. Clin Cancer Res 2008;14(16):5000–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0746
7. Small S., Keerthivasan G., Huang Z. et al. Overexpression of survivin initiates hematologic malignancies *in vivo*. Leukemia 2010;24(11):1920–6. DOI: 10.1038/leu.2010.198
8. Шляхтунов Е.А. Экспрессия антиапоптотического протеина сурвивина и кодирующего его гена *BIRC5* в первичной карциноме молочной железы как фактор прогноза заболевания. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):12–9. [Shlyakhtunov E.A. Expression of anti-apoptothic protein survinin and its gene *BIRC5* in primary breast carcinoma as a prognostic factor for the disease. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2018;14(4):12–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-12-19
9. Chen Y., Li D., Liu H. et al. Notch-1 signaling facilitates survivin expression in human non-small cell lung cancer cells. Cancer Biol Ther 2011;11(1):14–21. DOI: 10.4161/cbt.11.1.13730
10. Lai Y.J., Lin C.I., Wang C.L., Chao J.I. Expression of survivin and p53 modulates honokiol-induced apoptosis in colorectal cancer cells. J Cell Biochem 2014;115(11):1888–99. DOI: 10.1002/jcb.24858
11. Khan Z., Khan A.A., Yadav H. et al. Survivin, a molecular target for therapeutic interventions in squamous cell carcinoma. Cell Mol Biol Lett 2017;22:8. DOI: 10.1186/s11658-017-0038-0
12. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M. et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Vol. 8. 4th edn. WHO Press, 2016.
13. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19. М., 2015. [Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Sidorenkov A.V. et al. Early diagnosis of prostate cancer. Guidelines No. 19. Moscow, 2015. (In Russ.)].
14. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Маршутина Н.В. и др. Клиническая значимость ПСА-ассоциированных тестов в диагностике и стадировании рака предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2018;7(1):55–67. [Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Marshutina N.V. et al. Clinical significance of PSA-associated tests in the diagnosis and staging of prostate cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2018;7(1):55–67. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/onkolog20187155-67
15. Tosoian J.J., Druskin S.C., Andreas D. et al. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. BJU Int 2017;120(6):793–8. DOI: 10.1111/bju.13762
16. Dohi T., Beltrami E., Wall N.R. et al. Mitochondrial survivin inhibits apoptosis and promotes tumorigenesis. J Clin Invest 2004;114:1117–27. DOI: 10.1172/JCI200422222
17. Dohi T., Okada K., Xia F. et al. An IAP-IAP complex inhibits apoptosis. J Biol Chem 2004;279(33):34087–90. DOI: 10.1074/jbc.C400236200
18. Eslami M., Khamechian T., Mazoochi T. et al. Evaluation of survivin expression in prostate specimens of patients with prostate adenocarcinoma and benign prostate hyperplasia underwent transurethral resection of the prostate or prostatectomy. Springerplus 2016;5:621. DOI: 10.1186/s40064-016-2283-5
19. Danilewicz M., Stasikowska-Kanicka O., Wagrowska-Danilewicz M. Augmented immunoexpression of survivin correlates with parameters of aggressiveness in prostate cancer. Pol J Pathol 2015;66(1):44–8. DOI: 10.5114/pjp.2015.51152
20. Mathieu R., Lucca I., Vartolomei M.D. et al. Role of survivin expression in predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy: a multi-institutional study. BJU Int 2017;119(2):234–8. DOI: 10.1111/bju.13472
21. Friedrichs B., Siegel S., Andersen M.H. et al. Survivin-derived peptide epitopes and their role for induction of antitumor immunity in hematological malignancies. Leuk Lymphoma 2006;47(6):9778–85. DOI: 10.1080/10428190500464062
22. Lopes Vendrami C., McCarthy R.J., Chatterjee A. et al. The utility of Prostate Specific Antigen Density, Prostate Health Index, and Prostate Health Index Density in predicting positive prostate biopsy outcome is dependent on the prostate biopsy methods. Urology 2019;129:153–9. DOI: 10.1016/j.urology.2019.03.018
23. Hennigs J.K., Minner S., Tennstedt P. et al. Subcellular compartmentalization of survivin is associated with biological aggressiveness and prognosis in prostate cancer. Sci Rep 2020;10(1):3250. DOI: 10.1038/s41598-020-60064-9

**Вклад авторов**
И.А. Абоян, С.И. Лемешко, А.Ю. Максимов: научное редактирование;
Е.Н. Федотова: сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала, подготовка статьи, написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии;
Е.Ф. Комарова: анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, научное редактирование.

**Authors' contributions**
I.A. Aboyan, S.I. Lemeshko, A.Yu. Maksimov: scientific editing;
E.N. Fedotova: data collection, analysis and interpretation, material processing, article preparation, article writing, technical editing, bibliography design;
E.F. Komarova: data analysis and interpretation, article preparation, scientific editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
И.А. Абоян / I.A. Aboyan: https://orcid.org/0000-0002-2798-368X
Е.Н. Федотова / E.N. Fedotova: https://orcid.org/0000-0002-0891-4806
А.Ю. Максимов / A.Yu. Maksimov: https://orcid.org/0000-0002-1397-837X
Е.Ф. Комарова / E.F. Komarova: https://orcid.org/0000-0002-7553-6550

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. Протокол № 5 от 08.02.2021.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
**Compliance with patient rights and principles of bioethics**
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 5 dated 08.02.2021.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 10.10.2021. **Принята к публикации:** 06.06.2022.
**Article submitted:** 10.10.2021. **Accepted for publication:** 06.06.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-66-75

CC BY 4.0

# Оценка возможности отбора больных раком предстательной железы на фокальную терапию по данным fusion-биопсии

**Р.А. Романов[1], А.В. Корякин[2], В.И. Кирпатовский[2], Б.Я. Алексеев[3, 4]**

*[1]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;*
*[2]Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;*
*[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;*
*[4]Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11*

**Контакты:** Андрей Викторович Корякин *a.koryakin@niiuro.ru*

**Введение.** Методы фокальной терапии рака предстательной железы (РПЖ) позволяют сохранить качество жизни, но ограничением к использованию этой стратегии является отсутствие уверенности в определении точной локализации опухолевых очагов.

**Цель исследования** – оценка возможности отбора пациентов на фокальные методы терапии с помощью fusion-биопсии с последующим подтверждением результатами радикальной простатэктомии.

**Материалы и методы.** В анализ вошли данные обследования 122 пациентов, получавших лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале НМИЦ радиологии, с гистологически верифицированным РПЖ T1–2N0M0. Средний возраст составил 65,2 ± 6,8 года. Всем пациентам выполняли мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию и fusion-биопсию (биоптаты забирали из таргетных зон в комбинации со стандартной биопсией) с последующим гистологическим исследованием биоптатов и картированием очагов в предстательной железе. Радикальная простатэктомия в дальнейшем была выполнена 28 пациентам.

**Результаты.** Распределение больных в соответствии с критериями PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System): 5 баллов – у 23 (18,9 %) больных, 4 балла – у 57 (46,7 %), 3 балла – у 42 (34,4 %). При выполнении таргетной биопсии рак выявлен в 105 (86,1 %) из 122 случаев по крайней мере в 1 из биоптатов. В 17 наблюдениях в таргетных биоптатах рак не обнаружен. При биопсии у большинства больных по классификации ISUP (Международного общества урологических патологов) выявляли опухоль градации ISUP 1 (у 57 (46,8 %) пациентов) и ISUP 2 (у 33 (27,0 %) пациентов). При сравнении результатов биопсии и патологоанатомического исследования удаленной железы обнаружено, что распределение случаев по принадлежности к группам по градации ISUP существенно различалось. Градация опухоли ISUP 1 при биопсии и радикальной простатэктомии выявлена в 46,8 и 21,4 %, ISUP 3 – в 16,4 и 35,7 % случаев соответственно. Процентное содержание случаев выявления РПЖ ISUP 2, 4 и 5 было сопоставимо. При этом отмечается полное совпадение данных о локализации опухоли по результатам биопсии и радикальной простатэктомии в 27 из 28 случаев.

Следует учитывать, что в исследование были включены только пациенты с гистологическии подтвержденным РПЖ и мы не оценивали эффективность биопсии в выявлении рака. Вопрос о проведении фокальной терапии можно было бы обсуждать в отношении 22 (78,6 %) из 28 пациентов, которым выполнили радикальную простатэктомию, что практически совпадает с оценкой возможности выполнения фокальной терапии на основании fusion-биопсии – 75,4 %

**Заключение.** Современные возможности использования мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в сочетании с таргетной и полифокальной биопсией предстательной железы позволяют с высокой степенью надежности отбирать кандидатов с РПЖ на фокальную терапию с относительно небольшим риском ошибочного заключения.

**Ключевые слова:** fusion-биопсия, предстательная железа, фокальная терапия

**Для цитирования:** Романов Р.А., Корякин А.В., Кирпатовский В.И., Алексеев Б.Я. Оценка возможности отбора больных раком предстательной железы на фокальную терапию по данным fusion-биопсии. Онкоурология 2022;18(2):66–75. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-66-75

# Utility of fusion biopsy for choosing prostate cancer patients eligible for focal therapy

***R.A. Romanov[1], A.V. Koryakin[2], V.I. Kirpatovskiy[2], B.Ya. Alekseev[3, 4]***

*[1]P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;*
*[2]N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;*
*[3]National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;*
*[4]Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia*

**Contacts:** Andrey Viktorovich Koryakin *a.koryakin@niiuro.ru*

**Background.** Focal therapies for prostate cancer (PCa) can preserve the quality of life; however, their application is limited by lack of confidence in identifying the exact tumor location.
**Aim.** To evaluate the utility of fusion biopsy for choosing PCa patients eligible for focal therapy with subsequent confirmation by the analysis of radical prostatectomy (RPE) samples.
**Materials and methods.** This study included 122 patients with histologically verified stage T1–2N0M0 PCa treated in N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, a branch of the National Medical Research Radiology Center. Their mean age was 65.2 ± 6.8 years. All patients underwent multiparametric magnetic resonance imaging and fusion biopsy (samples were collected from targeted areas in combination with a standard biopsy), followed by histological examination of biopsy samples and mapping of the affected areas. Twenty-eight patient underwent RPE.
**Results.** Study participants were distributed as follows by their Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) score: 5 points in 23 patients (18.9 %), 4 points in 57 patients (46.7 %), and 3 points in 42 patients (34.4 %). Targeted biopsy revealed cancer in 105 out of 122 patients (86.1 %) in at least one sample. Seventeen targeted biopsy samples were negative. The majority of patients had ISUP (International Society of Urological Pathology) grade 1 ($n$ = 57; 46.8 %) and grade 2 ($n$ = 33; 27.0 %) tumors. Comparison of biopsy findings and results of pathological examination of the removed prostate demonstrated significant discrepancies in the distribution of cases by their ISUP grades. Almost half of the patients (46.8 %) were diagnosed with ISUP grade 1 tumors after biopsy, while the assessment of RPE specimen demonstrated ISUP grade 1 tumors only in 21.4 % of patients. ISUP grade 3 tumors were diagnosed in 16.4 % and 35.7 % of patients using biopsy- and RPE-derived specimens, respectively. The proportions of ISUP grade 2, 4, and 5 tumors were similar with both methods. In 27 out of 28 cases, examination of biopsy- and RPE-derived specimens demonstrated complete agreement in terms of tumor location.
Importantly, this study included only patients with histologically confirmed PCa; so we didn't evaluate the effectiveness of biopsy for cancer diagnosis. Focal therapy could have been considered in 22 out of 28 patients (78.6 %) who underwent RPE. This proportion of focal therapy-eligible patients is almost equal to that identified by fusion biopsy (75.4 %).
**Conclusion.** Multiparametric magnetic resonance imaging in combination with targeted and multifocal prostate biopsy allow precise identification of candidates eligible for focal therapy with a relatively low risk of an erroneous conclusion.

**Keywords:** fusion biopsy, prostate, focal therapy

**For citation:** Romanov R.A., Koryakin A.V., Kirpatovskiy V.I., Alekseev B.Ya. Utility of fusion biopsy for choosing prostate cancer patients eligible for focal therapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):66–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-66-75

## Введение

В России заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) среди мужского населения достаточно высокая и уступает только раку легкого [1]. При этом выявляют все большее число больных с начальными стадиями заболевания – удельный вес пациентов с I–II стадиями РПЖ в 2019 г. составлял 59,7 %, тогда как в 2010 г. – 44,8 % [2].

Безусловно, РПЖ высокого риска прогрессирования подразумевает применение достаточно агрессивного лечения (радикальной простатэктомии (РПЭ), лучевой терапии), но при выявлении рака низкого риска допустимо применение динамического наблюдения или его альтернативы – фокальной терапии (криотерапии, лазерной абляции, HIFU-терапии (высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук) и других реже используемых методов) с воздействием на клинически значимый опухолевый очаг или на содержащую его часть предстательной железы (ПЖ) [3, 4]. Методы фокальной терапии позволяют в большей мере сохранить качество жизни, обладая меньшим риском развития таких тяжелых осложнений, как недержание мочи и эректильная дисфункция, постлучевые циститы и ректиты, развивающиеся после хирургического лечения или лучевой терапии [5–8].

Ограничением к использованию стратегии фокальной терапии является отсутствие общепринятых

критериев отбора больных на этот вид лечения, а также уверенности в определении точной локализации опухолевых очагов.

**Цель исследования** – оценка возможности отбора пациентов на фокальные методы терапии: выполнение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) и fusion-биопсии с последующим подтверждением точности диагностики локализации рака, его распространенности и степени дифференцировки путем патоморфологического исследования всего препарата ПЖ, удаленной при РПЭ.

## Материалы и методы

В анализ вошли данные обследования 122 пациентов, получавших лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале НМИЦ радиологии в период с 2019 по 2021 г., с предварительным диагнозом РПЖ T1–2N0M0. Средний возраст пациентов составил 65,2 ± 6,8 (48–72) года. Всем больным помимо общеклинического и урологического обследования (пальцевого ректального исследования, определения уровня простатического специфического антигена, ультразвукового исследования почек, мочевого пузыря и ПЖ) выполняли специальные методы исследования: мпМРТ и fusion-биопсию с последующим гистологическим исследованием биоптатов и картированием очагов в ПЖ.

У 28 больных результаты предоперационной диагностики наличия, локализации, распространенности и степени дифференцировки РПЖ сравнили с данными патологоанатомического исследования ПЖ, удаленной при РПЭ. Из удаленной железы вырезали образцы ткани как из зон с выявленным по данным биопсии раком, так и из других подозрительных на РПЖ зон. Маркировку этих препаратов осуществляли аналогично биопсийному материалу.

У преобладающего числа пациентов (74,1 %) уровень простатического специфического антигена был в пределах 4–10 нг/мл.

Мультипараметрическую МРТ по протоколуPI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) v.2.1 выполняли на различных аппаратах с обязательным пересмотром врачами-радиологами, каждый выявленный очаг оценивали по критериям PI-RADS отдельно.

Анализ распределения больных по категориям PI-RADS показал, что крайне высокая вероятность наличия клинически значимого рака (5 баллов по критериям PI-RADS) выявлена у 23 (18,9 %) больных, высокая вероятность (4 балла) – у 57 (46,7 %) и сомнительная вероятность наличия клинически значимого рака (3 балла) – у 42 (34,4 %).

Для систематизации выявленных очагов использовали разработанную нами упрощенную схему, заключающуюся в разделении объема железы на верхушечную зону и зону основания железы, обозначаемые буквами «а» и «б» соответственно (рис. 1, *а*). В каждой зоне выделяли 4 сегмента: 1 – переднеправый квадрант (от 9 до 12 ч условного часового циферблата), 2 – переднелевый квадрант (от 12 до 3 ч циферблата), 3 – заднелевый квадрант (от 3 до 6 часов циферблата), 4 – заднеправый квадрант (от 6 до 9 часов циферблата) (рис. 1, *б*, *в*).

Таким образом, выявленный очаг в переднеправом квадранте верхушки железы обозначали как «1а», в переднелевом квадранте верхушки железы – «2а» и т.д. Обозначение очага в переднеправом квадранте основания железы – «1б», в переднелевом квадранте – «2б» и т.д. При выявлении распространенности опухолевых узлов на несколько сегментов той или иной зоны их маркировали по такой же системе, например «2а, 3а», «1б, 4б» или «1а, 2а, 3б, 4б» и т.д. Использование такой схемы разбивки на секторы обусловлено требованием к стандартизации локализации очага при планировании объема аблации при последующей фокальной терапии.

Накануне fusion-биопсии совместно с врачом-радиологом проводили планирование манипуляции: на портативном компьютере с использованием специального

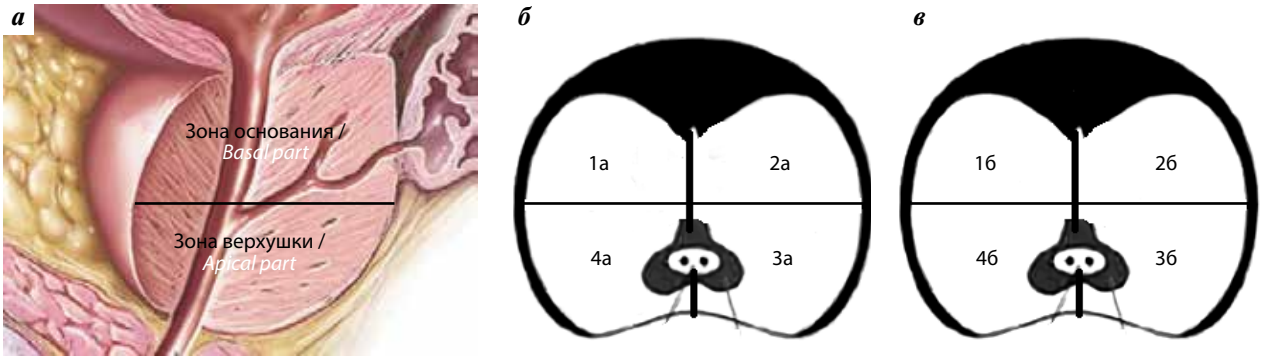



**Рис. 1.** *Схема разделения предстательной железы: а – на верхушечную зону и зону основания (вертикальный срез); б, в – на сектора (горизонтальные срезы): б – зона верхушки железы, в – зона основания железы*
**Fig. 1.** *Scheme demonstrating prostate sections: a – into apical and basal parts (vertical section); б, в – into sectors (horizontal section): б – apical part, в – basal part*

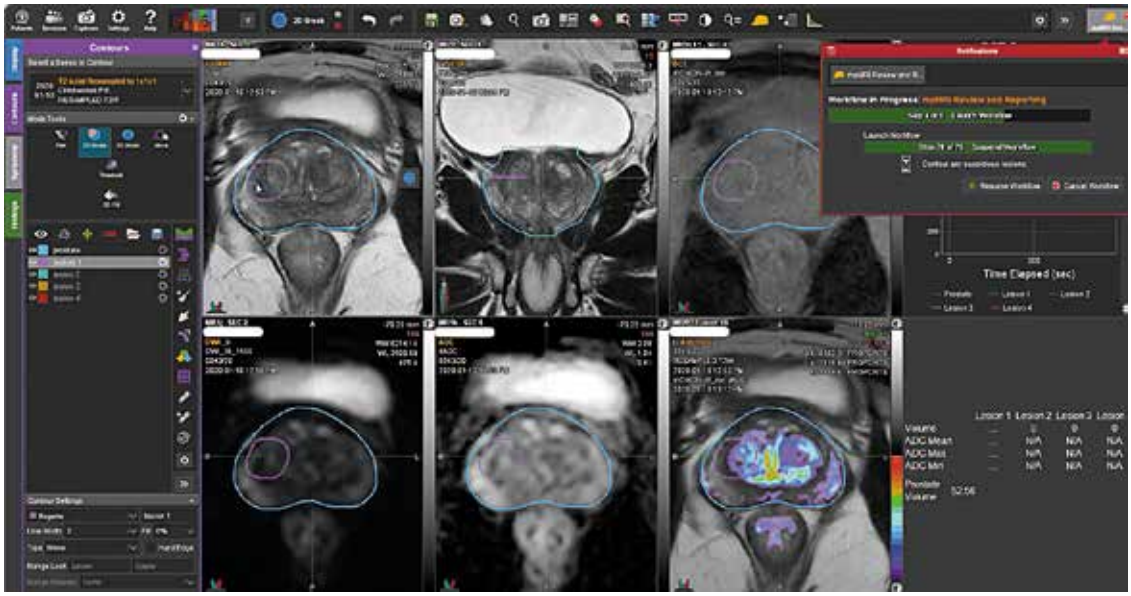


**Рис. 2.** *Общий вид интерфейса планирующей системы для fusion-биопсии MIM Symphony*
**Fig. 2.** *Interface of MIM Symphony, a software for planning fusion biopsy*

программного обеспечения MIM Symphony (США) выполняли оконтуривание ПЖ и подозрительных очагов на магнитно-резонансных изображениях; создавали объемную модель ПЖ и зон интереса (рис. 2).

Fusion-биопсию выполняли промежностным доступом в условиях операционной под наркозом или спинальной анестезией. После этого проводили дополнительный забор ткани из 12 точек, по 6 из правой и левой доли железы. Каждый биоптат маркировали индивидуально.

Гистологическую оценку осуществляли в соответствии с прогностической классификацией РПЖ Международного общества урологических патологов (International Society of Urological Pathology, ISUP).

**Статистическая обработка.** Количественные признаки оценивали на нормальность их распределения методом дисперсионного анализа Колмогорова. Усредненные показатели в каждой из исследуемых групп выражали в виде среднего значения и ошибки средней (M ± m). Для оценки достоверности различий между группами с нормальным распределением значений изучаемого признака использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых групп применяли непараметрический метод Вилкоксона–Манна–Уитни. При анализе качественных различий использовали $\chi^2$-критерий. Для оценки взаимосвязей различных изучаемых признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Статистически достоверными считали различия при $p$ <0,05.

## Результаты

Для оценки возможности отбора пациентов с РПЖ для фокальной терапии как альтернативы РПЭ необходимо было изучить ряд вопросов:

- насколько достоверно мпМРТ выявляет очаги рака, подтверждаемые гистологически;
- насколько локализация и распространенность подозрительных на рак очагов, выявленных с помощью мпМРТ, совпадают с локализацией и распространенностью рака по данным биопсии;
- как влияет степень дифференцировки рака, определенного по данным биопсии, на возможность выполнения фокальной терапии;
- насколько совпадают локализация рака и его градация по классификации ISUP, определенные по данным предоперационного обследования и результатам послеоперационного патологоанатомического исследования.

**Анализ результатов обследования больных РПЖ с использованием мпМРТ.** У всех больных, включенных в исследование, при обследовании с помощью мпМРТ по протоколу PI-RADS выявили очаги, подозрительные на РПЖ. Размеры очагов варьировали от 7 до 60 мм, составив в среднем 22,7 ± 0,83 мм. В зависимости от размеров очагов они локализовались в одном или нескольких сегментах ПЖ, захватывая как ряд секторов зон верхушки или основания, так и сектора обеих выделенных зон. В половине случаев было затронуто 2 сектора (у 62 (50,8 %) больных). Доля пациентов с опухолью, затрагивающей 1, 3 или 4 сектора, была примерно одинаковой – от 17 до 21 (13,1–17,2 %) случая. Поражение более 4 секторов ПЖ выявлено в значительно меньшем числе случаев (у 4 (3,3 %) пациентов). Изолированное поражение верхушечного отдела ПЖ встречалось существенно реже (14,8 %), чем развитие опухоли только в зоне основания железы (53,2 %), а поражение обоих отделов выявлено в 32,0 %

случаев. При этом в верхушечном отделе ПЖ достоверно реже обнаруживали опухолевые узлы с категорией 5 по PI-RADS (5,6 % против 23,2 % в зоне основания железы и 20,5 % при распространении на обе зоны; $p$ <0,01).

Исходя из задач исследования по выявлению потенциальных кандидатов на фокальную терапию РПЖ как альтернативы РПЭ, мы оценили, насколько полученные данные мпМРТ о размерах и локализации очагов, подозрительных на рак, могут служить ориентиром для отнесения пациентов к этой группе с учетом того, что результаты должны быть подтверждены данными гистологического исследования биоптатов ПЖ.

При этом мы исходили из критериев, которые подразумевают необходимость аблации не более 3 секторов, пораженных опухолью в различных вариантах. Согласно этим критериям узлы, подозрительные на рак и затрагивающие 1–2 сектора в области верхушки или основания ПЖ, выявлены у 81 (66,4 %) пациента. Поражение опухолью 3 сегментов в пределах одной или обеих зон установлено у 22 (18,0 %) пациентов, при этом у 2 (1,6 %) из них опухоль затрагивала не смежные сегменты ПЖ (3а, 4а, 1б и 2а, 2б, 4б), что исключало возможность проведения фокальной терапии. У остальных 19 (15,6 %) пациентов было поражено 4 и более сегментов одной или обеих зон ПЖ, что также исключало данный вариант лечения этих пациентов.

Таким образом, в результате предварительного анализа по критерию размеров и локализации выявленных по данным мпМРТ очагов, подозрительных на РПЖ, вопрос о выполнении фокальной терапии в качестве альтернативы РПЭ можно было рассматривать у 82,8 % пациентов при условии гистологического подтверждения высокодифференцированного рака.

Критерии включения в исследование предполагают наличие РПЖ у всех пациентов, при этом он выявлялся не только в таргетных биоптатах, но и в биоптатах, полученных при полифокальной биопсии в стандартных точках или и в тех и других биоптатах.

При выполнении таргетной биопсии рак выявлен в 105 (86,1 %) из 122 случаев по крайней мере в 1 из биоптатов. В 17 наблюдениях в таргетных биоптатах рак не обнаружен несмотря на то, что их количество для каждого подозрительного узла варьировало от 2 до 6. При этом подозрительный узел с отрицательным гистологическим подтверждением рака относился к категории 3 по PI-RADS у 10 пациентов, к категории 4 – у 7.

У всех больных таргетные биопсии были дополнены полифокальной биопсией в стандартных точках в количестве от 8 до 12. При этом опухолевые клетки выявлены в 76 (62,3 %) случаях в 1–10 биоптатах, в 46 (37,7 %) случаях результаты всех биопсий были отрицательными. Из 76 случаев выявления рака в полифокальных точках в 61 они совпадали со случаями выявления рака в таргетных биоптатах, тогда как в 15 случаях рак обнаружен только в полифокальных (нетаргетных) биоптатах. Таким образом, диагностическая точность таргетной биопсии составила 86,1 %.

У большинства больных выявляли опухоль градации ISUP 1 (у 57 (46,8 %) пациентов) и ISUP 2 (у 33 (27,0 %) пациентов). Таким образом, доля больных с опухолью градации ISUP 1 и 2 (сумма баллов по шкале Глисона <7 или 7 (3 + 4)), являющихся потенциальными кандидатами на фокальную терапию РПЖ, составила 73,8 %. Еще у 20 (16,4 %) пациентов опухоль относилась к градации ISUP 3, что соответствовало сумме баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3) – спорный, но потенциально возможный фактор для отбора на фокальную терапию [9]. Опухоли низкой степени дифференцировки (градации ISUP 4 и 5, или 8–10 баллов по Глисону) выявлены у 12 (9,8 %) больных (рис. 3).

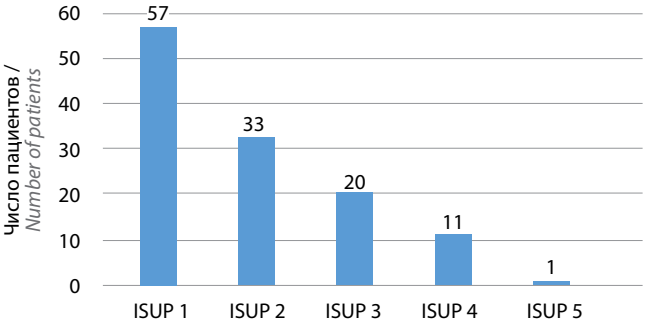



**Рис. 3.** *Распределение пациентов с раком предстательной железы разной степени злокачественности по градации ISUP (Международного общества урологических патологов), определенной по данным биопсии предстательной железы*

**Fig. 3.** *Distribution of prostate cancer patients by their ISUP (International Society of Urological Pathology) grades determined by histological examination of a prostate biopsy specimen*

В целях верификации полученных результатов мы сравнили данные предоперационного обследования с результатами патологоанатомического исследования удаленной ПЖ у больных, подвергнутых РПЭ.

**Верификация данных о возможности выполнения фокальной терапии РПЖ, полученных на этапе предоперационного обследования.** У 28 больных исследуемой группы выполнили РПЭ. При сопоставлении параметров, характеризующих распространенность и степень злокачественности опухолевого процесса в группе пациентов, которым выполнили РПЭ, и в общей группе больных, включенных в исследование, по $\chi^2$-критерию достоверных различий по сравниваемым показателям между группами не получено (табл. 1). Различия в процентном отношении доли пациентов с поражением менее 3 секторов и более 3 секторов ПЖ, а также со степенью злокачественности опухоли менее или более 3 баллов по классификации ISUP оказались статистически незначимыми, что позволило провести сопоставление данных, полученных у больных обеих групп.

**Таблица 1.** *Сопоставление общей группы пациентов и группы пациентов, подвергнутых радикальной простатэктомии, по степени распространенности и злокачественности опухоли*

**Table 1.** *Comparison of prostate cancer characteristics between the entire cohort and the subgroup of patients who had undergone radical prostatectomy*

| **Показатель** Parameter | **Группа больных, подвергнутых радикальной простатэктомии, *n* (%)** Patients after radical prostatectomy, *n* (%) | **Общая группа больных, *n* (%)** All patients, *n* (%) | $\chi^2$ | ***p*** |
|---|---|---|---|---|
| Поражение ≤3 секторов ≤3 sectors affected | 22 (78,6) | 102 (83,6) | 0,403 | 0,526 |
| Поражение >3 секторов >3 sectors affected | 6 (21,4) | 22 (16,4) | 0,173 | 0,678 |
| Градация опухоли по классификации ISUP ≤3 ISUP grade ≤3 | 24 (85,7) | 110 (90,2) | 0,473 | 0,492 |
| Градация опухоли по классификации ISUP >3 ISUP grade >3 | 4 (14,3) | 12 (9,8) | 0,442 | 0,506 |

***Примечание.*** *Здесь и в табл. 2: ISUP – Международное общество урологических патологов.*
***Note.*** *Here and in table 2: ISUP – International Society of Urological Pathology.*

Проведенный анализ выявил полное совпадение данных о локализации опухоли по результатам обследования и патологоанатомического исследования в 27 из 28 случаев. Таким образом, точность диагностики локализации опухоли по данным предоперационного обследования составила 96,4 %.

При сравнении результатов гистологической оценки степени злокачественности опухоли по данным биопсии ПЖ и патологоанатомического исследования удаленной железы выявлено, что распределение случаев по принадлежности к группам по градации ISUP при обоих методах диагностики существенно различалось. Из 28 случаев исследования удаленной ПЖ опухоль градации ISUP 1 выявлена в 6 случаях, градации ISUP 2 – в 8, градации ISUP 3 – в 10, градации ISUP 4 – в 3, градации ISUP 5 – в 1 (рис. 4).

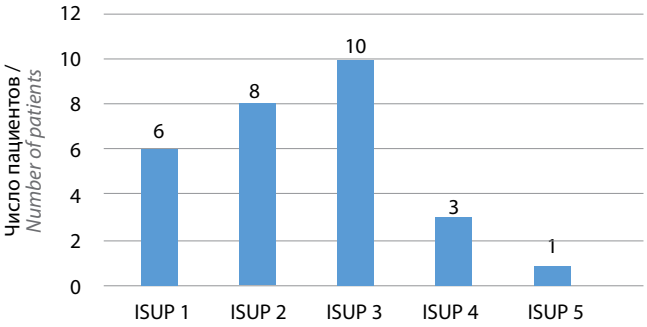



**Рис. 4.** *Распределение пациентов с раком предстательной железы разной степени злокачественности по градации ISUP (Международного общества урологических патологов), определенной по данным патологоанатомического исследования удаленной предстательной железы*
**Fig. 4.** *Distribution of prostate cancer patients by their ISUP (International Society of Urological Pathology) grades determined by pathological examination of the removed prostate*

При сравнении результатов исследования биоптатов и удаленной ПЖ обнаружено, что по данным биопсии опухоль градации ISUP 1 выявляли практически в половине случаев (46,8 %), в то время как по результатам патологоанатомического исследования удаленной ПЖ – в 21,4 % наблюдений. При этом в большинстве случаев исследования удаленной ПЖ выявляли опухоль градации ISUP 3 (у 10 (35,7 %) из 28 больных) (см. рис. 4), в то время как по данным биопсии опухоль градации ISUP 3 обнаружили лишь в 16,4 % случаев. Процентное содержание случаев выявления рака градации ISUP 2, 4 и 5 было сопоставимо (табл. 2).

Несмотря на то что при анализе корреляции данных гистологического исследования биоптатов и удаленной ПЖ выявлена статистически значимая зависимость с высокой степенью достоверности (коэффициент корреляции Пирсона r = 0,79565; достоверность наличия корреляционных связей $p$ = 0,0004) (рис. 5), нередко результаты исследований не совпадали.

При сопоставлении результатов определения градации РПЖ по классификации ISUP, определенной по данным биопсий, выполненных в предоперационном периоде, и окончательного патологоанатомического исследования полное совпадение выявлено в 19 (67,9 %) из 28 случаев. В 7 (25,0 %) случаях при окончательном патологоанатомическом исследовании установлена более высокая градация рака с увеличением градации на 1 балл в 5 случаях и на 2 балла в 2 случаях. В 2 (7,1 %) наблюдениях при окончательном диагнозе градация опухоли была уменьшена на 1 балл (с ISUP 4 до ISUP 3).

Таким образом, при учете распространенности и степени злокачественности опухоли, определенных по данным биопсии и подтвержденных при исследовании

**Таблица 2.** *Сравнительная характеристика распределения больных по градации ISUP, определенной по данным биопсии и результатам патологоанатомического исследования удаленной предстательной железы, %*

**Table 2.** *Distribution of patients by their ISUP grades (determined by histological examination of a prostate biopsy specimen) and by the results of pathological examination of the removed prostate, %*

| Градация опухоли по классификации ISUP<br>ISUP grade | Данные биопсии<br>Biopsy results | Данные патологоанатомического исследования удаленной предстательной железы<br>Pathological examination of the removed prostate |
|---|---|---|
| 1 | 46,8 | 21,4 |
| 2 | 27,0 | 28,6 |
| 3 | 16,4 | 35,7 |
| 4 | 9,0 | 10,7 |
| 5 | 0,8 | 3,6 |

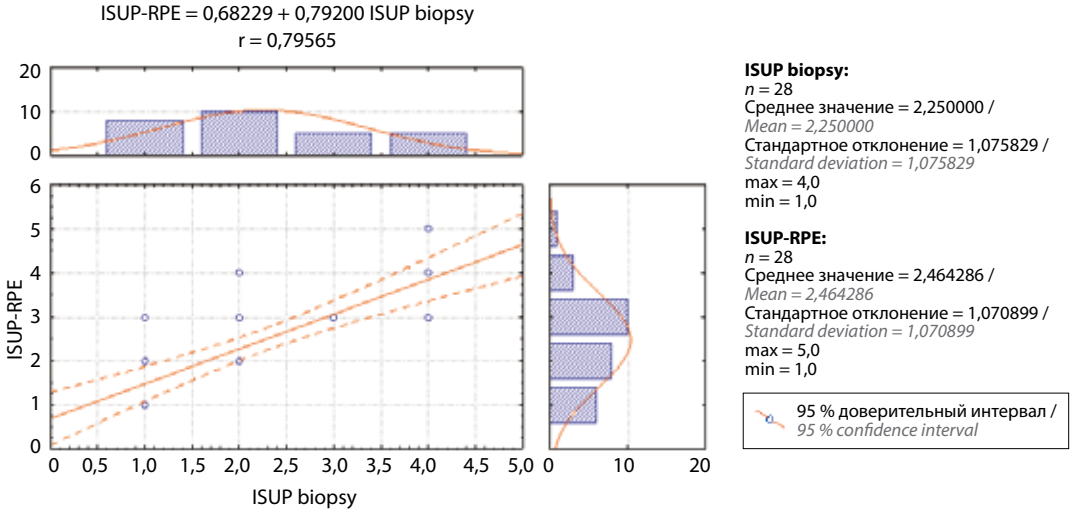



**Рис. 5.** *Корреляционная связь степени злокачественности рака предстательной железы по градации ISUP (Международного общества урологических патологов), определенной по данным гистологического исследования биоптатов предстательной железы (ISUP biopsy) и патологоанатомического исследования удаленной предстательной железы (ISUP-RPE)*

**Fig. 5.** *Correlation between the ISUP (International Society of Urological Pathology) grade determined by histological examination of a prostate biopsy specimen (ISUP biopsy) and results of pathological examination of the removed prostate (ISUP-RPE)*

удаленной ПЖ, вопрос о проведении фокальной терапии можно было бы обсуждать в отношении 22 (78,6 %) из 28 пациентов, которым выполнили РПЭ.

## Обсуждение

Мультифокальность и внутриопухолевая гетерогенность РПЖ все еще значительно ограничивают принятие фокальной терапии как стандартного метода лечения. Однако в многочисленных исследованиях подчеркнута важность оценки так называемой основной опухоли, определяющей метастатический потенциал заболевания [10, 11]. На фоне большинства исследований, результаты которых говорят об ограниченном метастатическом потенциале опухолей низкого риска [12, 13], имеются и менее оптимистичные данные. Так, M.C. Haffner и соавт. обнаружили, что далеко не всегда самая большая опухоль является самой агрессивной, кроме того, источником метастатического заболевания может быть небольшой участок в одной из опухолей [14]. Тем не менее более поздние и более крупные исследования продолжают поддерживать концепцию, что РПЖ развивается из одного клона [15] и его можно выявить с использованием биомаркеров и прицельной биопсии [16].

В настоящем исследовании мы оценили долю мужчин, которым был установлен диагноз с помощью мпМРТ/ультразвуковой fusion-биопсии и которые могли бы стать потенциальными кандидатами на фокальную

терапию. В качестве критериев отбора использовали рекомендации Дельфийской группы: пациенты с РПЖ низкого или промежуточного риска, ISUP <4, визуализируемый на мпМРТ очаг объемом не более 20 % от объема ПЖ (не более 25 %, если очаг локализуется только в одной доле). Результаты биопсии мы сравнили с гистологическим заключением после РПЭ и обнаружили, что вопрос о проведении фокальной терапии можно было бы обсуждать в отношении 22 (78,6 %) из 28 пациентов, которым выполнили РПЭ. Полученный результат практически совпадает с оценкой возможности выполнения фокальной терапии РПЖ, проведенной на основании предоперационного обследования (75,4 %), и отражает общемировую тенденцию [17].

При анализе полученных данных следует учитывать, что в наше исследование были включены только те пациенты, у которых выявляли подозрительные на опухолевое поражение очаги по данным мпМРТ и с гистологическим подтверждением рака. Случаи, при которых в подозрительных очагах РПЖ гистологически не выявлялся ни в таргетных, ни в полифокальных биоптатах, в анализ не входили. Это было связано с тем, что целью исследования было изучение возможности выявления лиц, которым можно было бы рекомендовать выполнение щадящего варианта лечения – фокальной терапии, т. е. только среди тех больных, у которых наличие рака было подтверждено гистологически.

У 6 из 7 больных, у которых при послеоперационном морфологическом исследовании ПЖ выявлена более высокая градация рака по классификации ISUP по сравнению с данными, определенными при исследовании биоптатов, на 1–2 балла, окончательная градация возросла с ISUP 1–2 до ISUP 2–3, что оставляет возможность потенциального проведения фокальной терапии. У 1 пациента градация степени злокачественности опухоли возросла с ISUP 2 до ISUP 4, что не соответствовало критериям отбора пациентов на фокальную терапию. Еще у 1 больного при исследовании удаленной ПЖ выявлен дополнительный фокус рака, не установленный во время предоперационного обследования, что могло привести к прогрессированию заболевания, если бы этому пациенту выполнили фокальную терапию. Частота увеличения градации ISUP составила 25 %, что ниже средних показателей в литературе [18–20]. Таким образом, ложноположительное заключение о возможности выполнения фокальной терапии могло быть установлено у 2 (7,1 %) из 28 пациентов.

Сравнение топографии подозрительных на рак очагов по данным мпМРТ и результатам проведенной таргетной и полифокальной биопсии выявило полное совпадение распространенности опухоли по секторам железы в 120 (99,2 %) из 121 случая. Даже в тех случаях, когда при таргетных биопсиях был получен отрицательный результат, в полифокальных биоптатах раковые клетки выявлялись в тех же областях, которые были идентифицированы при мпМРТ, т. е. в непосредственной близости от подозрительного участка. J. Le Nobin и соавт. обнаружили, что для достижения надежного эффекта фокальной терапии вокруг опухоли следует создать запас в 1 см, в то время как A. Priester и соавт. полагают, что средний запас должен быть более 1,5 см [21, 22]. Это свидетельствует в пользу секторальной и даже гемиаблации, а также подтверждает мнение о том, что биопсийные образцы должны быть взяты не только из подозрительного очага, но и за его пределами [23]. Это также подразумевает не единообразную классификацию, а индивидуализацию подходов к планированию терапии, при которой обойтись определениями «секторальная» и «гемиаблация» будет невозможно. Таким образом, отбор пациентов с использованием только одного типа, а не комбинации таргетной и полифокальной биопсии может быть недостаточно надежным.

## Заключение

При ретроспективном анализе данных патологоанатомического исследования удаленной ПЖ с учетом распространенности и степени злокачественности опухоли вопрос о проведении фокальной терапии можно было бы обсуждать у 22 (78,6 %) из 28 пациентов, которым выполнили РПЭ. Полученный результат практически совпадает с оценкой возможности выполнения фокальной терапии РПЖ, проведенной на основании предоперационного обследования, – 75,4 %.

Таким образом, анализ показал, что современные возможности использования мпМРТ в сочетании с таргетной и полифокальной биопсией ПЖ позволяют с высокой степенью надежности отбирать кандидатов с РПЖ на фокальную терапию с относительно небольшим риском ошибочного заключения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П. и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. по данным федерального статистического наблюдения. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2019;8(1):32–40. [Petrova G.V., Starinskiy V.V., Gretsova O.P. et al. Cancer care to the population of Russia in 2017 according to the data of federal statistical observation. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2019;8(1):32–40. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/onkolog2019801132
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ

им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
3. Valerio M., Cerantola Y., Eggener S.E. et al. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. Eur Urol 2017;71(1):17–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.044
4. Tosoian J.J., Carter H.B., Lepor A., Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary state of practice. Nat Rev Urol 2016;13(4):205–15. DOI: 10.1038/nrurol.2016.45
5. Ficarra V., Novara G., Rosen R.C. et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 2012;62(3):405–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.045
6. Siddiqui M.M., Rais-Bahrami S., Turkbey B. et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA 2015;313(4):390–7. DOI: 10.1001/jama.2014.17942
7. Wilt T.J., Jones K.M., Barry M.J. et al. Follow-up of prostatectomy *versus* observation for early prostate cancer. N Engl J Med 2017;377(2):132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1615869
8. Zaorsky N.G., Shaikh T., Murphy C.T. et al. Comparison of outcomes and toxicities among radiation therapy treatment options for prostate cancer. Cancer Treat Rev 2016;48:50–60. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.06.006
9. Tay K., Scheltema M., Ahmed H. et al. Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project. Prostate Cancer Prostatic Dis 2017;20(3):294–9. DOI: 10.1038/pcan.2017.8
10. Ahmed H.U. The index lesion and the origin of prostate cancer. N Engl J Med 2009;361(17):1704–6. DOI: 10.1056/NEJMcibr0905562
11. Valerio M., Anele C., Freeman A. et al. Identifying the index lesion with template prostate mapping biopsies. J Urol 2015;193(4):1185–90. DOI: 10.1016/j.juro.2014.11.015
12. Ross H.M., Kryvenko O.N., Cowan J.E. et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤6 have the potential to metastasize to lymph nodes? Am J Surg Pathol 2012;36(9):1346–52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182556dcd
13. Eggener S.E., Scardino P.T., Walsh P.C. et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. J Urol 2011;185(3):869–75. DOI: 10.1016/j.juro.2010.10.057
14. Haffner M.C., Mosbruger T., Esopi D.M. et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. J Clin Invest 2013;123(11):4918–22. DOI: 10.1172/JCI70354
15. Liu W., Laitinen S., Khan S. et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. Nat Med 2009;15(5):559–65. DOI: 10.1038/nm.1944
16. Palapattu G.S., Salami S.S., Cani A.K. et al. Molecular profiling to determine clonality of serial magnetic resonance imaging/ultrasound fusion biopsies from men on active surveillance for low-risk prostate cancer. Clin Cancer Res 2017;23(4):985–91. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1454
17. Le J.D., Stephenson S., Brugger M. et al. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion biopsy for prediction of final prostate pathology. J Urol 2014;192:1367–73. DOI: 10.1016/j.juro.2014.04.094
18. Hong S.K., Han B.K., Lee S.T. et al. Prediction of Gleason score upgrading in low-risk prostate cancers diagnosed via multi (≥12)-core prostate biopsy. World J Urol 2009;27(2):271–6. DOI: 10.1007/s00345-008-0343-3
19. Athanazio D., Gotto G., Shea-Budgell M. et al. Global Gleason grade groups in prostate cancer: concordance of biopsy and radical prostatectomy grades and predictors of upgrade and downgrade. Histopathology 2017;70(7):1098–106. DOI: 10.1111/his.13179
20. Wang X., Zhang Y., Zhang F. et al. Predicting Gleason score upgrade from biopsy pathology to radical prostatectomy specimens: a new nomogram and internal validation. BMC Urol 2021;21:3. DOI: 10.21203/rs.3.rs-22216/v1
21. Le Nobin J., Rosenkrantz A.B., Villers A. et al. Image guided focal therapy for magnetic resonance imaging visible prostate cancer: defining a 3-dimensional treatment margin based on magnetic resonance imaging histology co-registration analysis. J Urol 2015;194(2):364–70. DOI: 10.1016/j.juro.2015.02.080
22. Priester A., Natarajan S., Khoshnoodi P. et al. Magnetic resonance imaging underestimation of prostate cancer geometry: use of patient specific molds to correlate images with whole mount pathology. J Urol 2017;197(2):320–6. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.084
23. Onik G., Miessau M., Bostwick D.G. Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. J Clin Oncol 2009;27(26):4321–6. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.3497

**Вклад авторов**
Р.А. Романов: получение данных для анализа, написание текста рукописи;
А.В. Корякин: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
В.И. Кирпатовский: анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования.

**Authors' contributions**
R.A. Romanov: obtaining data for analysis, article writing;
A.V. Koryakin: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
V.I. Kirpatovskiy: analysis of the obtained data, article writing;
B.Ya. Alekseev: developing the research design.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
Р.А. Романов / R.A. Romanov: https://orcid.org/0000-0002-3254-5166
А.В. Корякин / A.V. Koryakin: https://orcid.org/0000-0001-6595-8234
В.И. Кирпатовский / V.I. Kirpatovskiy: https://orcid.org/0000-0002-4356-9200
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: https://orcid.org/0000-0002-3398-4128

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
**Compliance with patient rights and principles of bioethics**
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 05.03.2022. **Принята к публикации:** 05.05.2022.
**Article submitted:** 05.03.2022. **Accepted for publication:** 05.05.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-76-87

CC BY 4.0

# Тазовая лимфаденэктомия при радикальной простатэктомии: периоперационные и онкологические результаты

**С.В. Попов[1], Р.Г. Гусейнов[1, 2], И.Н. Орлов[1, 3], О.Н. Скрябин[1], В.В. Перепелица[1], А.С. Катунин[1], М.М. Мирзабеков[1], А.С. Зайцев[1], С.Ю. Яшева[1]**

*[1]СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;*
*[2]кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;*
*[3]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр-кт, 47*

**Контакты:** Руслан Гусейнович Гусейнов *rusfa@yandex.ru*

**Введение.** В настоящее время у мужчин, страдающих раком предстательной железы, гистологическое исследование материала, полученного при тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ), является наиболее точным и надежным методом стадирования опухолевого процесса и послеоперационного прогнозирования исходов заболевания, важным фактором, влияющим на выбор наиболее рациональной тактики лечения после радикальной простатэктомии. Однако на сегодняшний день остаются дискутабельными вопросы о терапевтической (онкологической) целесообразности ТЛАЭ и ее безопасности в плане развития интра- и послеоперационных осложнений.

**Цель исследования** – сравнение периоперационных и терапевтических (онкологических) результатов радикальной простатэктомии, выполненной в комплексе со стандартной или расширенной ТЛАЭ.

**Материалы и методы.** Материалами исследования послужили данные медицинских карт 812 мужчин в возрасте от 43 до 78 лет, находившихся в период с января 2009 г. по декабрь 2018 г. на стационарном лечении по поводу локализованного или местно-распространенного рака предстательной железы стадий cT1a–cT3bN0M0. Метод исследования – ретроспективный анализ данных, содержащихся в отобранных медицинских картах.

**Результаты и заключение.** Результаты исследования, подтверждают выводы специалистов Европейской ассоциации урологов (EAU) об оправданности и необходимости выполнения расширенной ТЛАЭ при радикальной простатэктомии в целях диагностики метастатического поражения тазовых лимфатических узлов у лиц с промежуточным или высоким риском прогрессирования рака предстательной железы; свидетельствуют о более высокой терапевтической эффективности расширенной ТЛАЭ по сравнению с таковой для стандартной ТЛАЭ, что выражается в статистически значимо троекратно меньшей частоте развития биохимических рецидивов и на 11,4 % большей продолжительности безрецидивного периода после расширенной ТЛАЭ, чем после стандартной ТЛАЭ. Расширенная ТЛАЭ, проводимая в один хирургический сеанс с радикальной простатэктомией, не является фактором риска развития различных интра- и послеоперационных осложнений, за исключением лимфоцеле, формирующегося в 3,7–13,5 % случаев расширенной ТЛАЭ вследствие интраоперационного пересечения лимфатических сосудов и скопления лимфы на месте удаленной жировой ткани.

**Ключевые слова:** стандартная тазовая лимфаденэктомия, расширенная тазовая лимфаденэктомия, радикальная простатэктомия, рак предстательной железы

**Для цитирования:** Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н. и др. Тазовая лимфаденэктомия при радикальной простатэктомии: периоперационные и онкологические результаты. Онкоурология 2022;18(2):76–87. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-76-87

## Pelvic lymphadenectomy for radical prostatectomy: perioperative and oncological results

***S.V. Popov[1], R.G. Guseynov[1, 2], I.N. Orlov[1, 3], O.N. Skryabin[1], V.V. Perepelitsa[1], A.S. Katunin[1], M.M. Mirzabekov[1], A.S. Zaytsev[1], S.Yu. Yasheva[1]***

[1]*St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;*
[2]*Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;*
[3]*I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia*

**Contacts:** Ruslan Guseynovich Guseynov *rusfa@yandex.ru*

**Background.** Currently, in men suffering from prostate cancer, histological examination of the material obtained during pelvic lymphadenectomy (PLAE) is the most accurate and reliable method for staging the tumor process and postoperative prognosis of disease outcomes, an important factor influencing the choice of the most rational treatment tactics after radical prostatectomy. However, today questions about the therapeutic (oncological) expediency of PLAE and its safety in terms of the development of intra- and postoperative complications remain debatable.
**Aim.** To was to compare the perioperative and therapeutic (oncological) results of radical prostatectomy performed in combination with standard or extended PLAE.
**Materials and methods.** The study materials were the data of medical records of 812 men aged 43 to 78 years, at different times (from January 2009 to December 2018) who were hospitalized for localized or locally advanced prostate cancer in stages cT1a–cT3bN0M0. The research method was a retrospective analysis of the data contained in the selected medical records.
**Results and conclusion.** The results of our studies, firstly, confirm the conclusions of the European Association of Urology (EAU) experts on the justification and necessity of performing an extended PLAE with radical prostatectomy in order to diagnose metastatic lesions of the pelvic lymph nodes in individuals with an intermediate or high risk of prostate cancer progression; secondly, they indicate a higher therapeutic efficacy of extended PLAE compared to that for standard PLAE, which is expressed in a statistically significantly three times lower incidence of biochemical relapses and an 11.4 % longer relapse-free period after extended PLAE than after standard PLAE. Extended PLAE, performed in one surgical session with radical prostatectomy, is not a risk factor for the development of various intra- and postoperative complications, with the exception of the lymphocele, which is formed in 3.7–13.5 % of cases of extended PLAE due to intraoperative transection of lymphatic vessels and lymph accumulation at the site of the removed adipose tissue.

**Keywords:** standard pelvic lymphadenectomy, extended pelvic lymphadenectomy, radical prostatectomy, prostate cancer

**For citation:** Popov S.V., Guseynov R.G., Orlov I.N. et al. Pelvic lymphadenectomy for radical prostatectomy: perioperative and oncological results. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):76–87. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-76-87

## Введение

При лечении рака предстательной железы (РПЖ) очевидна важность ранней диагностики метастатического поражения тазовых лимфатических узлов (ЛУ). Однако следует признать недостаточную информативность (не более 40 %) применяющихся в настоящее время методов визуализации нарушений такого рода, а именно лимфографии и лимфосцинтиграфии, ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии [1–4]. На сегодняшний день единственным действительно эффективным методом выявления данной формы патологии остается морфологическое исследование, материал для которого (тазовые ЛУ с окружающей их жировой тканью) получают посредством открытой, лапароскопической или роботической тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ). При этом лапароскопические технологии ТЛАЭ являются существенно менее травматичными по сравнению с открытой операцией [5, 6].

В зависимости от объема удаляемой лимфоидной ткани различают следующие разновидности ТЛАЭ: 1) ограниченную, в пределах которой иссекаются запирательные тазовые ЛУ; 2) стандартную (СТЛАЭ), при которой удалению подлежат не только запирательные, но также и наружные подвздошные узлы; 3) расширенную (РТЛАЭ) с иссечением тазовых ЛУ запирательных и подвздошных наружных и внутренних, а также общих подвздошных и пресакральных ЛУ [7]. На рис. 1 пунктирными линиями схематически показаны области расположения различных групп тазовых ЛУ.

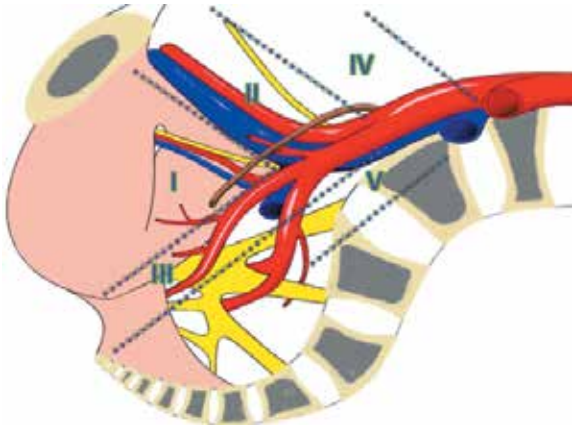



**Рис. 1.** *Тазовые лимфатические узлы: I – запирательные; II – наружные подвздошные; III – внутренние подвздошные; IV – общие подвздошные; V – пресакральные (воспроизведено из [7] с разрешения авторов)*
**Fig. 1.** *Pelvic lymph nodes: I – obturator; II – external iliac; III – internal iliac; IV – common iliac; V – presacral (reproduced from [7] with permission of the authors)*

Отмеченные разновидности ТЛАЭ имеют неодинаковую диагностическую ценность: весьма низкую для ограниченного и стандартного вариантов (в таких случаях возможна недооценка числа пораженных тазовых ЛУ примерно у 50 % пациентов) [8, 9] и существенно более высокую при применении РТЛАЭ [9–12].

В 2013 г. S. Joniau и соавт. опубликовали результаты исследований, посвященных оценке диагностической эффективности РТЛАЭ. В исследование были включены 74 пациента с РПЖ стадии cT3 и риском метастатического поражения тазовых ЛУ от 10 до 35 %. До начала хирургического лечения в целях оценки состояния путей оттока лимфы из предстательной железы и выявления пораженных тазовых ЛУ каждому из участников вводили интрапростатически наноколлоид технеция-99 и далее выполняли планарную сцинтиграфию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию. Только после этого осуществляли РТЛАЭ и радикальное удаление предстательной железы. Результаты гистологического исследования препарата, полученного при РТЛАЭ, сопоставляли с данными планарной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Авторы установили, что среди 74 пациентов с предполагаемым поражением тазовых ЛУ таковое в действительности имело место только у 34 (45,9 %) больных. В свою очередь, только у 32 (94,1 %) из 34 пациентов при гистологическом исследовании препарата РТЛАЭ были выявлены признаки метастазирования в тазовые ЛУ и только у 26 (76,5 %) из 34 пациентов пораженная лимфоидная ткань была удалена полностью. Как заключают S. Joniau и соавт., увеличение рассматриваемых показателей от 94,1 до 97,1 % и от 76,5 до 88,2 % возможно при иссечении в процессе ТЛАЭ не только наружных и внутренних подвздошных и запирательных тазовых ЛУ, но также и пресакральных ЛУ (super-extended PLND, описанная N. Fossati и соавт.) [7, 13]. Выводы S. Joniau и соавт. подтверждаются результатами исследований C. Acar и соавт., согласно которым после РТЛАЭ пораженные сторожевые узлы можно обнаружить у 3,6–36 % больных РПЖ промежуточного и высокого риска [14].

К наиболее характерным осложнениям РТЛАЭ относятся формирование послеоперационных лимфатических кист (лимфоцеле), а также тромбоэмболические нарушения (тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза, тромбоэмболия легочных артерий). Также возможны повреждения крупных сосудов и нервов [15]. Ретроперитонеальные лимфоцеле, по обобщенным данным литературы, развиваются у 6,4–27 % мужчин, перенесших РТЛАЭ и радикальную простатэктомию (РПЭ) (в зависимости от числа удаленных тазовых ЛУ) [16–21] и, как отмечают W.Y. Khoder и соавт., могут послужить причиной отеков нижних конечностей в 4,3 % случаев, болевых ощущений – в 3,0 %, тромбоза вен – в 1,3 %, абсцедирования – в 1,3 % и компрессии мочевого пузыря с прогрессивным нарастанием недержания мочи – в 0,3 % [18].

В 2017 г. N. Fossati и соавт. сравнили результаты 66 клинических исследований (275269 пациентов), проведенных другими специалистами с января 1980 г. по декабрь 2015 г. и направленных на определение терапевтической роли ограниченной ТЛАЭ, СТЛАЭ и РТЛАЭ у мужчин, перенесших РПЭ в рамках лечения РПЖ стадии T1–3N0M0. Изучаемыми критериями терапевтической эффективности ТЛАЭ явились развитие/отсутствие биохимического рецидива после вмешательства, выявление/отсутствие отдаленных метастазов (клинический рецидив), специфическая и общая выживаемость после лечения, частота встречаемости осложнений, индуцированных ТЛАЭ, функциональные исходы (состояние эректильной функции и функции удержания мочи). Результаты сравнительной оценки критериев терапевтической роли ТЛАЭ, по данным N. Fossati и соавт., представляем в виде следующего ряда обобщений. Во-первых, в большинстве исследований пока не подтвердилось предположение о взаимосвязи между общей и специфической выживаемостью пациентов, а также: а) выполнением/невыполнением ТЛАЭ, б) объемом ТЛАЭ. Во-вторых, расширение границ ТЛАЭ не оказывает заметного влияния на состояние функции удержания мочи и эректильной функции. В-третьих, в силу противоречивости результатов изысканий не представляется возможным судить о существовании/отсутствии взаимосвязи между выполнением/невыполнением различных вариантов ТЛАЭ и развитием биохимического и клинического рецидивов [7].

С последней формулировкой (о неопределенности терапевтической роли ТЛАЭ на современном этапе развития медицины), как следует из результатов анализа данных литературы, согласны большинство исследователей [22–26]. Несмотря на это, ТЛАЭ в ее расширенном варианте многими специалистами рекомендована при лечении РПЖ у пациентов с риском метастатического поражения тазовых ЛУ более 5 % [27]. Гистологическое исследование препарата, полученного посредством ТЛАЭ, в настоящее время является наиболее точным и надежным методом стадирования опухолевого процесса и послеоперационного прогнозирования исходов заболевания, важным фактором при определении наиболее рациональной тактики лечения после вмешательства [28–31].

Таким образом, диагностическая ценность ТЛАЭ сейчас не подвергается сомнению, но вопрос о терапевтической эффективности данной процедуры остается дискутабельным.

**Цель исследования** – сравнение периоперационных и терапевтических (онкологических) результатов РПЭ, выполненной в комплексе со СТЛАЭ или РТЛАЭ.

## Материалы и методы

Исследование выполнено в городском центре эндоскопической урологии и новых технологий (ГЦЭУиНТ), функционирующем на базе Клинической больницы Святителя Луки (г. Санкт-Петербург). Материалами исследования послужили данные медицинских карт 812 мужчин в возрасте от 43 до 78 лет, находившихся в ГЦЭУиНТ в период с января 2009 г. по декабрь 2018 г. на стационарном лечении по поводу локализованного и местно-распространенного РПЖ стадий cT1a–cT3bN0M0. Методом исследования явился ретроспективный анализ данных, содержащихся в отобранных медицинских картах.

Предоперационное обследование включало определение в сыворотке крови уровня простатического специфического антигена (ПСА), пальцевое ректальное исследование, биопсию предстательной железы с последующей гистологической оценкой биопсийного материала, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, ряд общеклинических тестов (изучение клеточного и биохимического состава крови, коагулограмму, анализ мочи, электрокардиографию, консультирование терапевтом и другими специалистами по показаниям), сканирование костей (у больных групп промежуточного и высокого риска), а также магнитно-резонансную томографию органов малого таза (при планировании нервосберегающей РПЭ и в случаях РПЖ высокого риска прогрессирования).

Всем пациентам в рамках хирургического лечения выполняли лапароскопическую РПЭ, у больных РПЖ промежуточного и высокого риска лапароскопическую РПЭ проводили в комплексе со СТЛАЭ или РТЛАЭ. Преимущественно СТЛАЭ применяли до 2014 г., далее у всех пациентов с промежуточным или высоким риском РПЖ использовали только РТЛАЭ.

Исследуемые группы формировали в зависимости от выполнения/невыполнения ТЛАЭ и объема ТЛАЭ (как показано в табл. 1). В 1-ю группу ($n$ = 112) включали больных РПЖ низкого риска согласно классификации D'Amico (cT1–T2a, концентрация ПСА в сыворотке крови <10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона ≤6), оперативное пособие для пациентов этой

**Таблица 1.** *Общая характеристика пациентов исследуемых групп (n = 812)*
**Table 1.** *Patient characteristics by groups (n = 812)*

| Характеристика<br>Characteristic | 1-я группа (РПЭ без ТЛАЭ)<br>Group 1 (RPE without PLND) | 2-я группа (РПЭ + СТЛАЭ)<br>Group 2 (RPE + SLND) | 3-я группа (РПЭ + РТЛАЭ)<br>Group 3 (RPE + ePLND) |
|---|---|---|---|
| Число пациентов, *n* (%)*<br>Number of patients, *n* (%)* | 112 (13,8) | 336 (41,4) | 364 (44,8) |
| Возраст, лет:<br>Age, years:<br>min–max<br>Me<br>M ± σ | <br><br>43–75<br>64<br>57,34 ± 12,22 | <br><br>5–78<br>63<br>66,25 ± 18,13 | <br><br>51–77<br>62<br>63,24 ± 20,42 |
| Концентрация простатического специфического антигена в сыворотке крови до операции, нг/мл:<br>Preoperative serum level of prostate-specific antigen, ng/mL:<br>min–max<br>Me<br>M ± σ | <br><br>0,12–9,98<br>7,26<br>6,14 ± 4,23 | <br><br>2,40–102,60<br>22,40<br>26,87 ± 23,25 | <br><br>5,60–106,20<br>22,90<br>28,22 ± 22,32 |
| Клиническая стадия, *n* (%)*:<br>Clinical stage, *n* (%)*:<br>T1aN0M0–T2aN0M0<br>T2bN0M0<br>T2cN0M0<br>T3aN0M0<br>T3bN0M0 | <br><br>112 (13,8)<br>0<br>0<br>0<br>0 | <br><br>0<br>53 (6,5)<br>169 (20,7)<br>67 (8,1)<br>47 (5,7) | <br><br>0<br>69 (8,5)<br>183 (22,7)<br>74 (9,2)<br>38 (4,8) |
| Дифференцировка опухоли по шкале Глисона по результатам предоперационной биопсии, *n* (%)*:<br>Gleason score (preoperative biopsy), *n* (%)*:<br>≤6<br>7 (3 + 4)<br>7 (4 + 3)<br>8–10 | <br><br>112 (13,8)<br>0<br>0<br>0 | <br><br>148 (18,2)<br>65 (8,0)<br>54 (6,7)<br>69 (8,5) | <br><br>165 (20,3)<br>83 (10,2)<br>62 (7,6)<br>54 (6,7) |

*Окончание табл. 1*
*End of table 1*

| Характеристика<br>Characteristic | 1-я группа (РПЭ без ТЛАЭ)<br>Group 1 (RPE without PLND) | 2-я группа (РПЭ + СТЛАЭ)<br>Group 2 (RPE + SLND) | 3-я группа (РПЭ + РТЛАЭ)<br>Group 3 (RPE + ePLND) |
|---|---|---|---|
| Риск по классификации D'Amico, *n* (%)*:<br>D'Amico risk score, *n* (%)*: | | | |
| низкий<br>low | 112 (13,8) | 0 | 0 |
| промежуточный<br>intermediate | 0 | 79 (9,7) | 91 (11,2) |
| высокий<br>high | 0 | 257 (31,7) | 273 (33,6) |

**При расчете относительной численности пациентов за 100 % принимали 812 (общее число участников за все годы исследования).*
***Примечание.*** *РПЭ – радикальная простатэктомия; ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия; СТЛАЭ – стандартная тазовая лимфаденэктомия; РТЛАЭ – расширенная тазовая лимфаденэктомия; Me – медиана; M – среднее арифметическое значение показателя; σ – среднеквадратическое отклонение β.*
**A total of 812 (total number of participants for all years of the study) was used as a denominator when calculating percentages.*
***Note.*** *RPE – radical prostatectomy; PLND – pelvic lymph node dissection; SLND – standard lymph node dissection; ePLND – extended pelvic lymph node dissection; Me – median; M – mean; σ – standard deviation β.*

группы ограничивалось выполнением РПЭ. Во 2-ю и 3-ю группы вошли 700 пациентов с промежуточным и высоким уровнями риска прогрессирования РПЖ по классификации D'Amico (cT2b–cT2c и cT3a, сывороточный уровень ПСА 10–20 и >20 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона 7 и 8–10 соответственно). Во 2-й группе, участники которой находились на хирургическом лечении РПЖ до 2014 г. ($n$ = 336), проведению РПЭ предшествовало выполнение преимущественно СТЛАЭ, в 3-й группе ($n$ = 364) – РТЛАЭ.

За 5-летний период наблюдения оценивали следующие показатели: 1) продолжительность хирургического вмешательства (мин), объем интраоперационной кровопотери (мл), длительность нахождения в стационаре после операции (сут); 2) частоту интра- и послеоперационных осложнений; 3) численность удаленных ЛУ и частоту их метастатического поражения; 4) частоту возникновения биохимического рецидива; 6) общую и онкоспецифическую выживаемость.

Критерием полного биохимического ответа после операции считали снижение концентрации ПСА в сыворотке крови до 0,2 нг/мл и меньше. Для выявления биохимического рецидива в течение 5 лет после стационарного лечения осуществляли контроль уровня ПСА в сыворотке крови. Определение данного аналита проводили 1 раз в 3 мес в течение 3 лет, далее – 1 раз в 6 мес. Два последовательных прироста сывороточной концентрации ПСА более чем на 0,2 нг/мл расценивали как биохимический рецидив в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU) [32–34].

Статистический сравнительный анализ данных, полученных в 1, 2 и 3-й группах, выполняли с помощью программ IBM® SPSS® Statistics (версия 23, русскоязычная) и Microsoft® Excel® 2010. Для статистической обработки количественных непрерывных независимых переменных (время оперативного вмешательства, объем кровопотери, длительность пребывания в стационаре) применяли непарный двухвыборочный t-тест Стьюдента в случаях с близким к нормальному распределению или тест Манна–Уитни при ненормальном распределении измеряемых величин. Для статистического анализа категориальных переменных (развитие/отсутствие послеоперационных осложнений (лимфоцеле, отек нижних конечностей, боль, тромбозы, инфекционные процессы, сдавление мочевого пузыря)) использовали $\chi^2$-критерий и тест Пирсона. Оценку вероятности развития биохимического рецидива, общей и онкоспецифической выживаемости пациентов в зависимости от выполнения/невыполнения ТЛАЭ и ее объема проводили с помощью анализа Каплана–Майера, при этом цензурированными считали данные: 1) пациентов, оставшихся вне наблюдения вследствие смены места жительства или решения далее не участвовать в исследовании; 2) пациентов, у которых событие (биохимический рецидив или летальный исход) за весь период наблюдения так и не наступило.

## Результаты

Длительность хирургического вмешательства (только РПЭ без ТЛАЭ) в 1-й группе составила 102–227 мин (медиана 178 мин, мода 182 мин, среднее значение

162,13 ± 33,52 мин). Во 2-й и 3-й группах среднее время операции составляло 184,35 ± 48,53 и 186,50 ± 43,32 мин соответственно ($p$ = 0,887) и статистически значимо превышало таковое в 1-й группе ($p$ = 0,026 и $p$ = 0,029 соответственно) (табл. 2).

Средний объем интраоперационной кровопотери во 2-й и 3-й группах составил 161,38 ± 95,85 мл (медиана 122 мл, мода 114 мл) и 163,17 ± 94,75 мл (медиана 117 мл, мода 115 мл) соответственно, статистически значимые различия между этими величинами отсутствовали ($p$ = 0,925). У пациентов 1-й группы данный показатель составил 157,02 ± 88,28 мл и также статистически значимо не отличался от результатов, полученных во 2-й и 3-й группах сравнения ($p$ = 0,803 и $p$ = 0,712 соответственно).

Мужчины, перенесшие РПЭ в комплексе со СТЛАЭ или РТЛАЭ, после вмешательства оставались в стационаре в течение 3–6 сут (медиана 4 сут, мода 3 сут), среднее число койко-дней во 2-й и 3-й группах статистически значимо не различалось ($p$ = 0,230). Длительность пребывания пациентов 1-й группы была статистически значимо короче (не более 2–4 сут; $p$ <0,001) и в среднем составила 2,67 ± 0,65 койко-дней. Удаление уретрального катетера у всех пациентов осуществлялось на 7-е послеоперационные сутки в амбулаторных условиях.

В течение 3–11 нед после хирургического вмешательства развитие лимфоцеле зарегистрировано у 12 пациентов 2-й группы и у 49 пациентов 3-й группы, т.е. у 3,7 и 13,5 % соответственно, если принимать за 100 % общее число пациентов в каждой из рассматриваемых групп. В 1-й группе формирования послеоперационного лимфоцеле не отмечено. Результаты статистического анализа, проводившегося с применением $\chi^2$-критерия и поправки на непрерывность Йейтса, подтверждали прямую связь образования лимфоцеле с ТЛАЭ ($\chi^2$ = 16,32858; $p$ <0,001), а также с объемом ТЛАЭ ($\chi^2$ = 21,54281; $p$ <0,001).

Такие послеоперационные осложнения, как отек нижних конечностей, боль, тромбозы, инфекционный процесс или сдавление мочевого пузыря, в 1-й группе наблюдались у 7 (6,3 %) из 112 пациентов, во 2-й группе – у 23 (6,8 %) из 336, в 3-й группе – у 32 (8,8 %) из 364. Статистическая взаимосвязь между развитием этих явлений и сохранением/удалением тазовых ЛУ в изучаемых объемах отсутствовала ($\chi^2$ = 0,92365; $p$ = 0,33652).

Весь материал, полученный при СТЛАЭ и РТЛАЭ, содержал в общей сложности 14505 ЛУ. Во 2-й группе этот показатель составил 5115, в 3-й – 9389. Среднее число ЛУ, удаленных в каждом отдельно взятом случае, для пациентов 2-й группы составило 15,22 ± 6,84 (2–34, медиана 14, мода 12), для пациентов 3-й группы – 25,79 ± 8,12 (6–65, медиана 26, мода 26). По данным гистологического исследования извлеченного материала метастатическое поражение тазовых ЛУ выявлено у 6,5 % пациентов 2-й группы и у 19,0 % пациентов 3-й группы.

**Таблица 2.** *Периоперационные результаты хирургических вмешательств в исследуемых группах*
**Table 2.** *Perioperative results of surgeries in the groups studied*

| Показатель<br>Parameter | 1-я группа ($n$ = 112)<br>Group 1 ($n$ = 112) | 2-я группа ($n$ = 336)<br>Group 2 ($n$ = 336) | 3-я группа ($n$ = 364)<br>Group 3 ($n$ = 364) |
|---|---|---|---|
| Продолжительность операции, мин:<br>Surgery duration, min:<br>M ± σ<br>min–max | 162,13 ± 33,52<br>102–227 | 184,35 ± 48,53[1]<br>108–260 | 186,50 ± 43,32[1#]<br>111–258 |
| Объем кровопотери, мл:<br>Blood loss, mL:<br>M ± σ<br>min–max | 157,02 ± 88,28<br>40–320 | 161,38 ± 95,85[#]<br>76–349 | 163,17 ± 94,75[#*]<br>51–316 |
| Длительность пребывания пациентов в стационаре после операции, койко-дни:<br>Length of postoperative hospital stay, days:<br>M ± σ<br>min–max | 2,67 ± 0,65<br>2–4 | 3,74 ± 0,86[1]<br>3–6 | 3,98 ± 0,95[1*]<br>3–6 |

[1]*Уровень статистической значимости различий p <0,05 между результатами измерений у пациентов 1-й группы и мужчин 2-й и 3-й групп.*
[#]*Отсутствие статистически значимых различий между данными пациентов 1-й группы и результатами остальных участников.*
**Отсутствие статистически значимых различий между данными пациентов 2-й группы и пациентов 3-й группы.*
***Примечание.*** *M – среднее арифметическое значение показателя; σ – среднеквадратическое отклонение β.*
[1]*Significant difference (p <0.05) between Group 1 and Groups 2 and 3.*
[#]*No significant differences between patients from Group 1 and other patients.*
**No significant differences between Groups 2 and 3.*
***Note.*** *M – mean; σ – standard deviation β.*

**Таблица 3.** *Биохимический рецидив после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией и без нее (результаты анализа Каплана–Майера)*
**Table 3.** *Biochemical recurrence after radical prostatectomy with or without pelvic lymph node dissection (Kaplan–Meier analysis)*

| Показатель<br>Parameter | 1-я группа (*n* = 112)<br>Group 1 (*n* = 112) | 2-я группа (*n* = 336)<br>Group 2 (*n* = 336) | 3-я группа (*n* = 364)<br>Group 3 (*n* = 364) |
|---|---|---|---|
| Частота биохимического рецидива, *n* (%)<br>Biochemical recurrence rate, *n* (%) | 9 (8,04) | 100 (29,76) | 34 (9,34) |
| Безрецидивный период, мес:<br>Relapse-free survival, months: | | | |
| средняя оценка<br>mean | 56,68 | 48,58 | 54,86 |
| стандартная ошибка<br>standard error | 1,09 | 1,06 | 0,84 |
| 95 % доверительный интервал<br>95 % confidence interval | 54,54–58,82 | 46,51–50,65 | 53,22–56,50 |

***Примечание.*** *Статистическая значимость различий (log-rank-тест, Mantel–Cox) между 1-й и 2-й группами p <0,001, между 1-й и 3-й группами p = 0,327, между 2-й и 3-й группами p <0,001.*
***Note.*** *Significance of differences (log-rank test, Mantel–Cox test) between: Groups 1 and 2 – p <0.001; Groups 1 and 3 – p = 0.327; between Groups 2 and 3 – p <0.001.*

Для анализа частоты развития биохимического рецидива, а также максимальной длительности безрецидивного периода после операции применяли метод Каплана–Майера (табл. 3, рис. 2). За 5-летний период наблюдения биохимический рецидив был зарегистрирован у 143 пациентов: у 9, 100 и 34 больных 1, 2 и 3-й групп соответственно. Частота биохимического рецидива у пациентов 1-й и 3-й групп статистически значимо не различалась (в 1-й группе – 8,04 %, в 3-й группе – 9,34 %; *p* = 0,327). Во 2-й группе биохимический рецидив зарегистрирован у 29,76 % больных, т.е. значение данного показателя во 2-й группе было в 3,7 и 3,2 раза выше, чем в 1-й и 3-й группах (*p* <0,001).

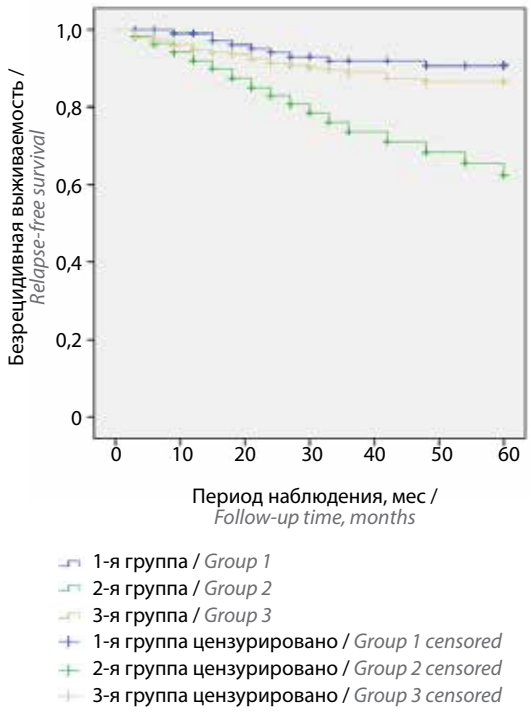



**Рис. 2.** *Сравнение частоты развития биохимического рецидива и продолжительности безрецидивного периода у пациентов исследуемых групп (график Каплана–Майера)*
**Fig. 2.** *Comparison of biochemical recurrence rate and relapse-free survival in patients from the groups studied (Kaplan–Meier curve)*

Наименьшая продолжительность безрецидивного периода отмечена во 2-й группе (48,58 ± 1,06 мес), статистически значимо бóльшая – в 1-й (56,68 ± 1,09 мес) и 3-й (54,86 ± 0,84 мес) группах.

После хирургического вмешательства в 1-й группе зарегистрировано 11 летальных исходов от разных причин, в том числе от рецидива РПЖ (*n* = 5), сердечно-сосудистых заболеваний (*n* = 3), несчастных случаев (*n* = 2), противоправных действий, примененных к пациенту (*n* = 1).

Таким образом, 5-летняя общая выживаемость у пациентов 1-й группы составила 90,2 %, наибольшая продолжительность жизни – в среднем 57,35 ± 0,86 мес (95 % доверительный интервал 55,68–59,03 мес) (табл. 4, 5, рис. 3).

Во 2-й и 3-й группах показатели общей выживаемости были меньше таковых в 1-й группе на 1,8 и 0,9 % соответственно, однако эти различия были статистически значимыми.

Абсолютное число летальных исходов, обусловленных развитием местного рецидива РПЖ, в 1, 2 и 3-й группах составило 3, 14 и 11, ассоциированных с отдаленным метастазированием – 2, 6 и 7 соответственно.

Показатели 5-летней онкоспецифической смертности в 1, 2 и 3-й группах составили 4,5; 6,0 и 4,9 %, показатели онкоспецифической выживаемости – 95,5; 94,0 и 95,1 % соответственно. Наибольшая продолжительность жизни в 1, 2 и 3-й группах составила 59,03 ± 0,49; 58,53 ± 0,37

**Таблица 4.** *Общая выживаемость после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией и без нее (результаты анализа Каплана–Майера)*
**Table 4.** *Overall survival after radical prostatectomy with or without pelvic lymph node dissection (Kaplan–Meier analysis)*

| Показатель<br>Parameter | 1-я группа (*n* = 112)<br>Group 1 (*n* = 112) | 2-я группа (*n* = 336)<br>Group 2 (*n* = 336) | 3-я группа (*n* = 364)<br>Group 3 (*n* = 364) |
|---|---|---|---|
| Летальные исходы, *n* (%)<br>Fatal outcomes, *n* (%) | 11 (9,8) | 39 (11,6) | 18 (4,9) |
| Число выживших пациентов (цензурированные данные), *n* (%)<br>Number of patients survived (censored data), *n* (%) | 101 (90,2) | 297 (88,4) | 325 (89,3) |
| Наибольшая продолжительность жизни после операции (без учета цензурированных случаев), мес:<br>Postoperative survival (without censored cases), months: | | | |
| средняя оценка<br>mean | 57,35 | 56,80 | 53,99 |
| стандартная ошибка<br>standard error | 0,86 | 0,56 | 0,88 |
| 95 % доверительный интервал<br>95 % confidence interval | 55,68–59,03 | 55,70–57,92 | 52,27–55,73 |

**Таблица 5.** *Сравнение распределений общей выживаемости для различных уровней тазовой лимфаденэктомии*
**Table 5.** *Distributions of overall survival depending on the level of pelvic lymph node dissection*

| Распределение общей выживаемости<br>Distribution of overall survival | $\chi^2$ | Степень свободы<br>Degree of freedom | *p* |
|---|---|---|---|
| *Log-rank*-тест (Mantel–Cox)<br>*Log-rank*-test (Mantel–Cox) | 9,191 | 2 | 0,010 |
| Breslow | 9,784 | 2 | 0,008 |
| Tarone–Ware | 9,724 | 2 | 0,008 |

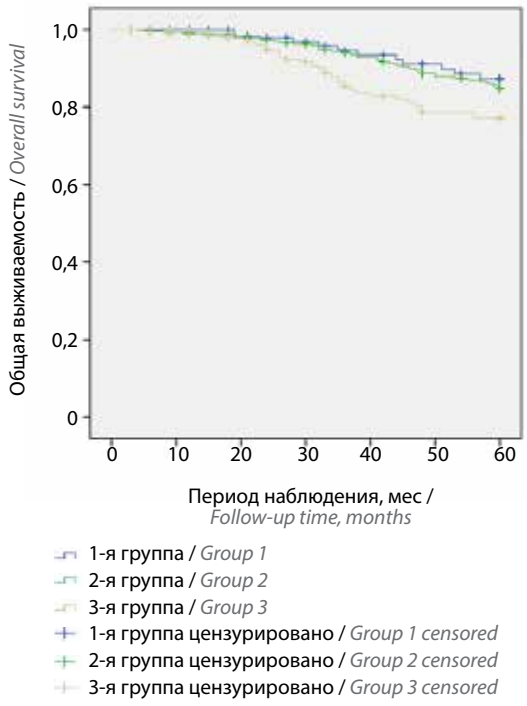



**Рис. 3.** *Сравнение общей выживаемости у пациентов исследуемых групп (график Каплана–Майера)*
**Fig. 3.** *Comparison of overall survival between the groups studied (Kaplan–Meier curve)*

и 57,50 ± 0,58 мес, 95 % доверительный интервал – 58,06–59,99; 57,81–59,26 и 56,37–58,63 мес соответственно. Статистически значимые различия между распределениями онкоспецифической смертности и онкоспецифической выживаемости в изучаемых группах отсутствовали (табл. 6, 7, рис. 4).

Таким образом, анализ полученных данных показал, что выполнение РПЭ в комплексе со СТЛАЭ или РТЛАЭ весьма вероятно не являлось безусловным фактором увеличения объема интраоперационной кровопотери и длительности пребывания пациентов в стационаре, хотя общая продолжительность вмешательств такого рода за счет осуществления ТЛАЭ была больше примерно на 6 % по сравнению с таковой без ТЛАЭ.

При выполнении в один операционный сеанс РПЭ и стандартной или расширенной ТЛАЭ последняя, по-видимому, становилась фактором риска развития послеоперационного лимфоцеле, при этом вероятность формирования лимфоцеле статистически значимо возрастала с увеличением объема ТЛАЭ.

Частота развития других осложнений РПЭ, РПЭ и СТЛАЭ, а также РПЭ и РТЛАЭ (отек нижних конечностей, боль, тромбозы, инфекционный процесс или сдавление мочевого пузыря) не превышала 6–9 %

**Таблица 6.** *Онкоспецифическая выживаемость после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией и без нее (результаты анализа Каплана–Майера)*

**Table 6.** *Cancer-specific survival after radical prostatectomy with or without pelvic lymph node dissection (Kaplan–Meier analysis)*

| Показатель<br>Parameter | 1-я группа (*n* = 112)<br>Group 1 (*n* = 112) | 2-я группа (*n* = 336)<br>Group 2 (*n* = 336) | 3-я группа (*n* = 364)<br>Group 3 (*n* = 364) |
|---|---|---|---|
| Летальные исходы, *n* (%)<br>Fatal outcomes, *n* (%) | 5 (4,5) | 20 (6,0) | 18 (4,9) |
| Число выживших пациентов (цензурированные данные), *n* (%)<br>Number of patients survived (censored data), *n* (%) | 107 (95,5) | 316 (94,0) | 346 (95,1) |
| Наибольшая продолжительность жизни после операции (без учета цензурированных случаев), мес:<br>Postoperative survival (without censored cases), months: | | | |
| средняя оценка<br>mean | 59,03 | 58,53 | 57,50 |
| стандартная ошибка<br>standard error | 0,49 | 0,37 | 0,58 |
| 95 % доверительный интервал<br>95 % confidence interval | 58,06–59,99 | 57,81–59,26 | 56,37–58,63 |

**Таблица 7.** *Сравнение распределений онкоспецифической выживаемости для различных уровней тазовой лимфаденэктомии*

**Table 7.** *Distributions of cancer-specific survival depending on the level of pelvic lymph node dissection*

| Распределение онкоспецифической выживаемости<br>Distribution of cancer-specific survival | $\chi^2$ | Степень свободы<br>Degree of freedom | *p* |
|---|---|---|---|
| *Log-rank*-тест (Mantel–Cox)<br>*Log-rank*-test (Mantel–Cox) | 4,064 | 2 | 0,131 |
| Breslow | 4,872 | 2 | 0,087 |
| Tarone–Ware | 4,500 | 2 | 0,105 |

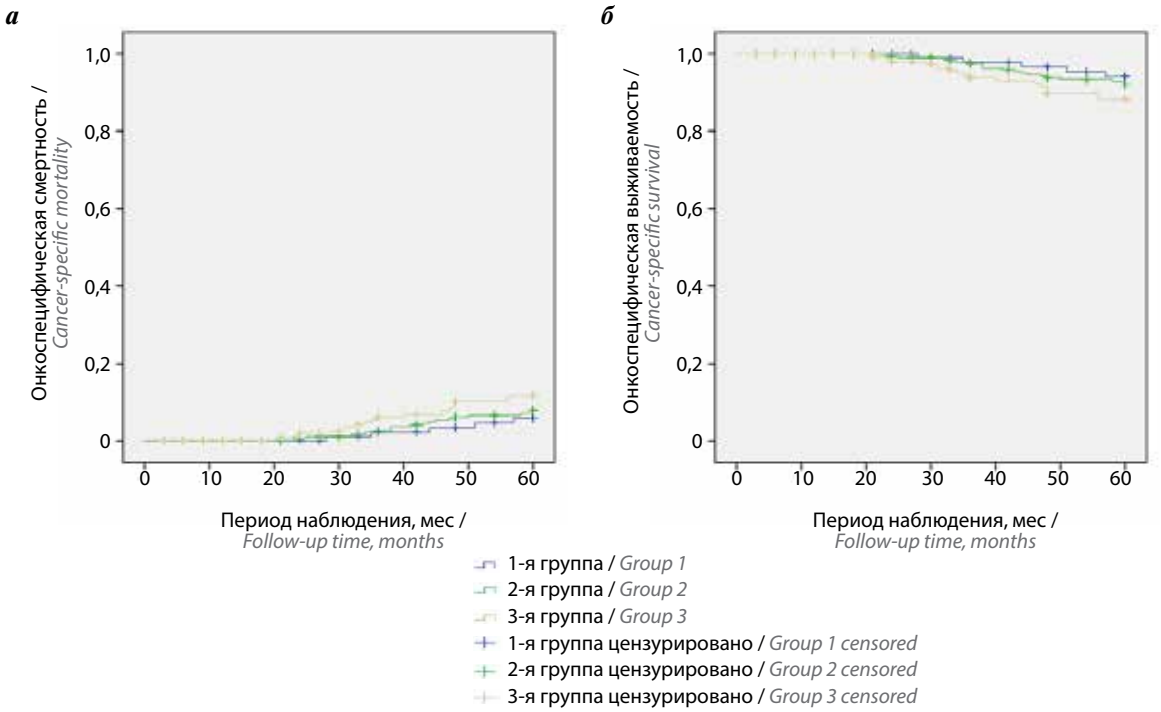



**Рис. 4.** *Сравнение онкоспецифической смертности (а) и онкоспецифической выживаемости (б) у пациентов исследуемых групп (графики Каплана–Майера)*

**Fig. 4.** *Comparison of cancer-specific mortality (a) and cancer-specific survival (б) in patients from the groups studied (Kaplan–Meier curves)*

и статистически значимо не зависела от выполнения/невыполнения СТЛАЭ или РТЛАЭ при РПЭ.

Диагностические возможности РТЛАЭ превысили таковые в условиях СТЛАЭ: при гистологическом исследовании биологического материала, полученного в условиях РТЛАЭ, метастатическое поражение тазовых ЛУ выявлено у 19,0 % пациентов, в условиях СТЛАЭ – у 6,5 %. При этом риск прогрессирования РПЖ для лиц, перенесших РТЛАЭ или СТЛАЭ, был одинаков – промежуточный или высокий.

Вероятность возникновения биохимического рецидива у лиц с промежуточным и высоким уровнем риска РПЖ (согласно классификации D'Amico) после выполнения в один операционный сеанс РТЛАЭ и РПЭ составила 9,34 % и статистически значимо не превышала таковую у пациентов с низким уровнем риска РПЖ, перенесших РПЭ без ТЛАЭ. У мужчин с промежуточным и высоким риском РПЖ после СТЛАЭ и РПЭ частота развития биохимического рецидива была троекратно более высокой ($p$ <0,001).

Пятилетняя онкоспецифическая смертность и 5-летняя онкоспецифическая выживаемость пациентов статистически значимо не ассоциировались с содержанием хирургического пособия (только РПЭ, СТЛАЭ и РПЭ, РТЛАЭ и РПЭ) и составили соответственно 4,5–6,0 и 94,0–95,5 %.

## Заключение

Результаты нашего исследования, во-первых, подтверждают выводы специалистов EAU об оправданности и необходимости выполнения РТЛАЭ при РПЭ в целях диагностики метастатического поражения тазовых ЛУ у лиц с промежуточным или высоким риском прогрессирования РПЖ; во-вторых, свидетельствуют о более высокой терапевтической эффективности РТЛАЭ по сравнению с таковой для СТЛАЭ, что выражается в статистически значимо троекратно меньшей частоте развития биохимических рецидивов и на 11,4 % большей продолжительности безрецидивного периода после РТЛАЭ, чем после СТЛАЭ. РТЛАЭ, проводимая в один хирургический сеанс с РПЭ, не является фактором риска развития различных интра- и послеоперационных осложнений, за исключением лимфоцеле, формирующегося в 3,7–13,5 % случаев РТЛАЭ вследствие интраоперационного пересечения лимфатических сосудов и скопления лимфы на месте удаленной жировой ткани.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mukamel E., Hannah J., Barbaric Z., deKernion J.B. The value of computerized tomography scan and magnetic resonance imaging in staging prostatic carcinoma: comparison with the clinical and histological staging. J Urol 1986;136(6):1231–3. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)45294-3
2. Wolf J.S., Cher M., Dall'era M. et al. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. J Urol 1995;153(3 Pt 2):993–9.
3. Hövels A.M., Heesakkers R.A., Adang E.M. et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a metaanalysis. Clin Radiol 2008;63(4): 387–95. DOI: 10.1016/j.crad.2007.05.022
4. Abdollah F., Gandaglia G., Suardi N. et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. Eur Urol 2015;67(2):212–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.011
5. Кадыров З.А., Рамишвили В.Ш., Сулейманов С.И. и др. Лапароскопические и ретроперитонеоскопические операции в урологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 488 с. [Kadyrov Z.A., Ramishvili V.Sh., Suleymanov S.I. et al. Laparoscopic and retroperitoneoscopic surgeries in urology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 488 p. (In Russ.)].
6. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol 2014;65(1):124–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.046
7. Fossati N., Willemse P.P.M., van den Broeck T. et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. Eur Urol 2017;72(1):84–109. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.003
8. Arenas L.F., Fiillhase C., Boemans P., Fichtner J. Detecting lymph nodes metastasis in prostate cancer through extended *vs.* standard laparoscopic pelvic lymphadenectomy. Aktuelle Urol 2010;41(1):10–4. DOI: 10.1055/s-0029-1224663
9. Новиков Р.В. Радиоизотопная лимфосцинтиграфия при раке предстательной железы: современный взгляд на проблему. Экспериментальная и клиническая урология 2017;(2):26–33. [Novikov R.V. Radionuclide lymphoscintigraphy in prostate cancer patients: current view on the problem. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2017;(2):26–33. (In Russ.)].
10. Mattei A. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. Eur Urol 2008;53(1):118–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.07.035
11. Ramos J.G., Caicedo J.I., Catano J.G. et al. Extended pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localised prostate cancer: A prospective observational study. Actas Urol´ogicas Espanolas 2016;40(7):446–52. DOI: 10.1016/j.acuro.2016.02.002
12. Chen J., Ni Y., Sun G. et al. Survival outcomes of radical prostatectomy + extended pelvic lymph node dissection and radiotherapy in prostate cancer patients with a risk of lymph node invasion over 5 %: a population-based analysis. Front Oncol 2020;10:607576. DOI: 10.3389/fonc.2020.607576
13. Joniau S., van den Bergh L., Lerut E. et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. Eur Urol 2013;63(3):450–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.06.057
14. Acar C., Kleinjan G.H., van den Berg N.S. et al. Advances in sentinel node dissection in rostate cancer from a technical perspective. Int J Urol 2015;22(10):898–909. DOI: 10.1111/iju.12863
15. Ploussard G., Briganti A., de la Taille A. et al. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications – a systematic review of the literature.

Eur Urol 2014;65(1):7–16. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.057
16. Францев Д.Ю. Послеоперационные лимфатические кисты таза: аналитический обзор. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского 2015;(4):113–20. [Frantsev D.Yu. Postoperative lymphatic cysts in the pelvis: an analytical review. Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. B.V. Petrovskiy Journal 2015;(4):113–20. (In Russ.)].
17. Котов С.В., Простомолотов А.О. Симптоматические лимфатические кисты после онкоурологических операций на органах малого таза и влияние их анатомической локализации на клиническую картину. Вестник урологии 2020;8(4):72–9. [Kotov S.V., Prostomolotov A.O. Symptomatic lymphatic cysts after oncourological operations on the pelvic organs and influence of their anatomical localization on the clinical appearance. Vestnik urologii = Urology Herald 2020;8(4):72–9. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-4-72-79
18. Khoder W.Y., Trottmann M., Seitz M. et al. Management of pelvic lymphoceles after radical prostatectomy: a multicentre community based study. Eur J Med Res 2011;16(6):280–4. DOI: 10.1186/2047-783x-16-6-280
19. Lee H.J., Kane C.J. How to minimize lymphoceles and treat clinically symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy. Curr Urol Rep 2014;15(10):445. DOI: 10.1007/s11934-014-0445-y
20. Heulitt G., Porter J. Pelvic lymphadenectomy. In: Complications in Robotic Urologic Surgery. Eds.: R. Sotelo, J. Arriaga, M. Aron. Springer, Cham., 2018. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-319-62277-4_31
21. Seetharam Bhat K.R., Onol F., Rogers T. et al. Can we predict who will need lymphocele drainage following robot assisted laparoscopic prostatectomy (RALP)? J Robot Surg 2020;14(3):439–45. DOI: 10.1007/s11701-019-01010-4
22. Reljic A., Justinić D., Stimac G., Spajic B. Pelvic lymphadenectomy in prostate cancer treatment. Acta Clinica Croatica 2007;46(1):49–53.
23. Withrow D.R., Degroot J.M., Siemens D.R., Groome P.A. Therapeutic value of lymph node dissection at radical prostatectomy: a population-based case-cohort study. BJU Int 2011;108(2):209–16. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09805.x
24. Altok M., Babaian K., Achim M.F. et al. Surgeon-led prostate cancer lymph node staging: pathological outcomes stratified by robot-assisted dissection templates and patient selection. BJU Int 2018;122(1): 66–75. DOI: 10.1111/bju.14164
25. Fujimoto N., Shiota M., Tomisaki I. et al. Reconsideration on clinical benefit of pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. Urol Int 2019;103(2):125–36. DOI: 10.1159/000497280
26. Onol F.F., Bhat S., Moschovas M. et al. The ongoing dilemma in pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy: who should decide and in which patients? J Robot Surg 2020;14(4):549–58. DOI: 10.1007/s11701-019-01041-x
27. Clinical recommendations of European Association of Urology, 2018.
28. Hovannisyan R.O. Retroperitoneal pelvic lymphadenectomy at radical prostatectomy: why, when and how. Med J Erebouni 2008;4(36):37–41.
29. Breyer B.N., Greene K.L., Dall'Era M.A. et al. Pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2008;11(4):320–4. DOI: 10.1038/pcan.2008.29
30. Briganti A., Blute M.L., Eastham J.H. et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol 2009;55(6):1251–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.012
31. Joung J.Y., Cho I.C., Lee K.H. Role of pelvic lymph node dissection in prostate cancer treatment. Korean J Urol 2011;52(7):437–45. DOI: 10.4111/kju.2011.52.7.437
32. Van den Broeck T., van den Bergh R.C.N., Arfi N. et al. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review. Eur Urol 2019;75(6):967–87. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.10.011
33. Sweeney C., Nakabayashi M., Regan M. et al. The Development of Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP). J Natl Cancer Inst 2015;107(12):djv261. DOI: 10.1093/jnci/djv261
34. Xie W., Regan M.M., Buyse M. et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. J Clin Oncol 2017;35(27):3097–104. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.9987

**Вклад авторов**
С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, О.Н. Скрябин: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
И.Н. Орлов: разработка дизайна исследования;
В.В. Перепелица: анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи;
А.С. Катунин: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
М.М. Мирзабеков, А.С. Зайцев: получение данных для анализа;
С.Ю. Яшева: анализ полученных данных (включая статистический).

**Authors' contributions**
S.V. Popov, R.G. Guseynov, O.N. Skryabin: developing the research design, article writing;
I.N. Orlov: developing the research design;
V.V. Perepelitsa: analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications of the article's theme;
A.S. Katunin: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
M.M. Mirzabekov, A.S. Zaytsev: obtaining data for analysis;
S.Yu. Yasheva: analysis of the obtained data (including statistical).

**ORCID авторов / ORCID of authors**
С.В. Попов / S.V. Popov: https://orcid.org/0000-0003-2767-7153
Р.Г. Гусейнов / R.G. Guseynov: https://orcid.org/0000-0001-9935-0243
И.Н. Орлов / I.N. Orlov: https://orcid.org/0000-0001-5566-9789
О.Н. Скрябин / O.N. Skryabin: https://orcid.org/0000-0002-6664-2861
В.В. Перепелица / V.V. Perepelitsa: https://orcid.org/0000-0002-7656-4473
А.С. Катунин / A.S. Katunin: https://orcid.org/0000-0003-3676-6246
М.М. Мирзабеков / M.M. Mirzabekov: https://orcid.org/0000-0001-5792-1589
А.С. Зайцев / A.S. Zaytsev: https://orcid.org/0000-0002-4651-8142
С.Ю. Яшева / S.Yu. Yasheva: https://orcid.org/0000-0001-7918-3580

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**
Протокол исследования одобрен комиссией по биомедицинской этике СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки.
**Compliance with patient rights and principles of bioethics**
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of St. Luka's Clinical Hospital.

**Статья поступила:** 09.09.2021. **Принята к публикации:** 13.03.2022.
**Article submitted:** 09.09.2021. **Accepted for publication:** 13.03.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-88-101

CC BY 4.0

# Оценка факторов риска положительного хирургического края резекции при сохранении шейки мочевого пузыря при выполнении позадилонной радикальной простатэктомии

**И.И. Белоусов, М.И. Коган, С.К. Тохтамишян, М.Б. Чибичян**

*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29*

**Контакты:** Игорь Иванович Белоусов *belrost_dept@mail.ru*

**Введение.** Сохранение шейки мочевого пузыря при позадилонной радикальной простатэктомии (РПЭ) оказывает протективное действие на функцию удержания мочи в сравнении со стандартной РПЭ.
**Цель исследования** – оценка возможных предикторов положительного хирургического края резекции (ПХКР).
**Материалы и методы.** В исследование были включены 136 пациентов с локальным раком предстательной железы (РПЖ). Больным 1-й группы ($n$ = 90) (ретроспективный анализ) выполнена стандартная позадилонная РПЭ, пациентам 2-й группы ($n$ = 46) (проспективная оценка) – позадилонная РПЭ с сохранением шейки мочевого пузыря и части проксимальной простатической уретры. Оценены клиническая и патологическая стадии РПЖ. Сравнение в группах проведено по параметру хирургического края резекции. Статистический анализ выполнен методами непараметрической статистики.
**Результаты.** Обе группы были сравнимы по возрасту, исходному уровню простатического специфического антигена (ПСА), но различны по объему предстательной железы и сумме баллов по шкале Глисона. Соответственно, определены различия в клинической и патологической стадиях РПЖ. Пациенты с ПХКР имели более агрессивный рак по классификациям Международного общества урологических патологов (ISUP) и TNM, более высокие стадии прогноза риска прогрессии. Корреляционные зависимости у пациентов с ПХКР выявлены между объемом предстательной железы и исходной суммой баллов по шкале Глисона (r = 0,338; $p$ >0,05); исходным уровнем ПСА и суммой баллов по шкале Глисона до и после РПЭ (r = 0,529; $p$ >0,05 и r = 0,310; $p$ >0,05 соответственно). Тем не менее частота ПХКР в целом составила 6,6 %: 7,8 и 4,3 % в 1-й и 2-й группах соответственно. Применение хирургических приемов, максимально сохраняющих шейку мочевого пузыря и часть уретры, не оказывает значимого отрицательного влияния на частоту ПХКР.
Предикторами ПХКР явились интервалы значений уровня общего ПСА, клиническая стадия РПЖ, сумма баллов по шкале Глисона и степень риска прогрессирования заболевания, что позволяет определять условия отбора пациентов для сохранения шейки мочевого пузыря и части уретры при выполнении РПЭ.
**Заключение.** Установленные предикторы позволяют во время клинического стадирования прогнозировать минимальные риски ПХКР. Сохранение шейки мочевого пузыря и части проксимальной простатической уретры не приводит к повышению частоты ПХКР по сравнению со стандартной техникой РПЭ. Возможность применения данного технического приема следует соотносить с уровнем общего ПСА, клиническим стадированием, суммой баллов по шкале Глисона и степенью риска прогрессирования РПЖ.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, позадилонная радикальная простатэктомия, положительный хирургический край

**Для цитирования:** Белоусов И.И., Коган М.И., Тохтамишян С.К., Чибичян М.Б. Оценка факторов риска положительного хирургического края резекции при сохранении шейки мочевого пузыря при выполнении позадилонной радикальной простатэктомии. Онкоурология 2022;18(2):88–101. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-88-101

## Bladder neck-sparing retropubic radical prostatectomy: assessing risk factors for detection of positive surgical margins

***I.I. Belousov, M.I. Kogan, S.K. Tokhtamishyan, M.B. Chibichyan***

*Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia*

**Contacts:** Igor Ivanovich Belousov *belrost_dept@mail.ru*

**Background.** Bladder neck preservation during retropubic radical prostatectomy (rRP) promotes a protective effect on urinary continence compared to standard rRP.
**Aim.** To assessment of possible predictors for positive surgical margin (PSM) recognition is an important step.
**Materials and methods.** 136 patients with localized prostate cancer (PCa) were studied in the study. Group 1, 90 patients (retrospective assessment), underwent standard rRP, group 2, 46 patients (prospective assessment), underwent rRP modified by bladder neck preservation with a part of the proximal prostatic urethra. The clinical and pathological stages of PCa were assessed; the groups were compared to the parameter PSM. Statistical analysis was performed using nonparametric statistical methods.
**Results.** Both groups were comparable in age and baseline total prostate specific antigen (PSA) but differed in prostate volume and Gleason score. Also, there were differences in clinical and pathological stages of PCa. PSM-patients had more aggressive PCa according to the International Society of Urological Pathology (ISUP) and TNM classifications and had higher progression risk prognosis stages. In PSM-patients, correlations were determined between prostate volume and baseline Gleason index ($r = 0.338$; $p > 0.05$); baseline total PSA and Gleason score before ($r = 0.529$; $p > 0.05$) and after ($r = 0.310$; $p > 0.05$) rRP, respectively. Nevertheless, the incidence of PSM among all subjects was 6.6 % of cases, while in groups 1 and 2 was 7.8 and 4.3 % of cases, respectively. In this way, surgical techniques that maximize bladder neck preservation with a part of proximal prostatic urethra have no significant effect on PSM. Ranges of total PSA, clinical stage of PCa, Gleason score and progression risk stages (prognostic group for PCa) were determined as predictors of PSM. Their use will make it possible to establish patient selection criteria for bladder neck preservation with proximal prostatic urethra during rRP.
**Conclusion.** The identified predictors will allow determining during clinical staging minimal risks of detecting PSM. The rRP modified by bladder neck preservation with part of the proximal prostatic urethra does not increase the incidence of PSM compared to the standard rRP. The feasibility of this technique should be related to total PSA, clinical stage of PCa, Gleason score, and the progression risk stage.

**Keywords:** prostate cancer, retropubic radical prostatectomy, positive surgical margin

**For citation:** Belousov I.I., Kogan M.I., Tokhtamishyan S.K., Chibichyan M.B. Bladder neck-sparing retropubic radical prostatectomy: assessing risk factors for detection of positive surgical margins. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):88–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-88-101

## Введение

В настоящее время установлено, что после выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ) тем или иным способом в определенной частоте случаев исходная стадия заболевания изменяется на более тяжелую. Этот показатель широко вариабелен и, по данным некоторых авторов, достигает 23 % [1, 2].

Миграция стадии заболевания из клинически локализованного рака в патоморфологически местнораспространенную форму требует изменения плана и вида последующего лечения как в виде мультимодального подхода (лучевая и гормональная терапия), так и лучевой или гормональной терапии в качестве самостоятельной опции [3, 4].

Прогрессия стадии рака по системе TNM происходит и в том случае, когда край резекции проходит через опухолевую ткань. Частота случаев, при которых патоморфолог сообщает о положительном хирургическом крае резекции (ПХКР), достигает, по данным разных авторов, от 0,5 до 13 %, что, несомненно, играет значимую роль в развитии местного прогрессирования заболевания в последующем [5–8].

Наряду с местным рецидивом фактором прогрессирования рака предстательной железы (РПЖ), зависящим от хирургического края резекции, является и биохимический рецидив. Предикторы этих уже известных и достаточно широко описанных состояний – клиническая стадия заболевания, уровень исходного общего простатического специфического антигена (ПСА) сыворотки крови, количество положительных биопсийных образцов и сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона), а также надир ПСА после операции [9–12].

Риск определения ПХКР после РПЭ оказывает сдерживающее влияние на желание хирурга выполнять тщательную диссекцию тканей шейки мочевого пузыря в целях максимального сохранения ее мышечного аппарата, что, по данным различных исследовательских коллективов, влияет на более быстрое восстановление функции континентности в послеоперационном периоде [5, 13–15].

В то же время есть работы, в которых частота ПХКР при выделении шейки мочевого пузыря сопоставима с таковой при стандартной технике операции и не превышает 10 % [5, 6, 16].

С учетом того что разработанный нами «Способ формирования уретроуретроанастомоза при выполнении позадилонной радикальной простатэктомии у пациентов с раком предстательной железы» (патент РФ № 2731790 от 08.10.2020) основан на сохранении шейки мочевого пузыря и проксимальной части простатической уретры,

проведение оценки хирургического края резекции при позадилонной РПЭ по этому методу считали необходимым.

**Цель исследования** – определение факторов риска ПХКР при сохранении шейки мочевого пузыря и проксимальной части простатической уретры в ходе выполнения позадилонной РПЭ.

## Материалы и методы

В период с 2008 по 2019 г. 136 пациентам с клинически локализованным РПЖ была проведена позадилонная РПЭ. Во всех случаях операции выполнены одним хирургом.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от метода примененной хирургической техники. В 1-ю группу (ретроспективная оценка) вошли 90 (66,2 %) пациентов, у которых использована стандартная техника операции, разработанная P.C. Walsh и соавт. и представленная в 1983 г. [17]. Во 2-ю группу (проспективная оценка) включены 46 (33,8 %) больных, у которых удаление предстательной железы и семенных пузырьков выполнено аналогично методу P.C. Walsh, но при этом прецизионно выделены и сохранены шейка мочевого пузыря и проксимальный отдел простатической уретры длиной до 2 см, а восстановление проходимости нижних мочевых путей реализовано посредством уретроуретроанастомоза (патент РФ № 2731790 от 08.10.2020). Данная техника разработана для повышения функциональных результатов позадилонной РПЭ, применялась при наличии следующих условий: четкой визуализации ткани шейки мочевого пузыря и предстательной железы (так называемое выделение «в слое»), выделении проксимальной части простатической уретры без повреждения последней, течении операции без каких-либо осложнений до данного этапа.

Клиническое и патологическое стадирование РПЖ осуществляли согласно схеме оценки первичной опухоли по международной классификации TNM (American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8-е издание), дополненной и пересмотренной в 2017 г. [18, 19]. Наряду с этим выделяли морфологические прогностические группы, принятые на согласительной конференции Международного общества урологических патологов (International Society of Urological Pathology, ISUP), 2014 г. [20, 21].

Для оценки риска рецидива после лечения локального РПЖ применяли классификацию, разработанную A.V. D'Amico и соавт. (табл. 1) [19, 22–24].

Для оценки хирургического края забирали ткань в области верхушки (предстательная железа–мышцы таза) и основания (предстательная железа–гладкие мышцы шейки мочевого пузыря) предстательной железы. Сравнительный анализ проведен между пациентами с отрицательным (ОХКР) и положительным (ПХКР) хирургическими краями резекции.

Статистический анализ осуществляли методами непараметрической статистики с использованием пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с применением критерия Шапиро–Уилка. Качественные данные представляли как абсолютные и относительные частоты (проценты). Описательную статистику количественных признаков представляли в виде центральной тенденции медианы (Me) и межквартильного размаха (25 и 75 процентили), в тексте представлено как Me [LQ; UQ]; полярные значения признаков отмечали в виде интервала от минимального до максимального значения. Сравнение независимых переменных в группах проводили с помощью дисперсионного анализа методом Краскела–Уоллиса и медианного теста; оценку динамических изменений при наличии ≥3 величин выполняли с использованием рангового дисперсионного анализа и конкордации Кендалла (модуль ANOVA). Статистическую взаимосвязь 2 признаков устанавливали, рассчитывая коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Силу корреляции оценивали по значению коэффициента корреляции (r): $|r| \leq 0{,}25$ – слабая корреляция; $0{,}25 < |r| > 0{,}75$ – умеренная корреляция; $|r| \geq 0{,}75$ – сильная корреляция. Знак (плюс или минус) при коэффициенте корреляции указывал направление связи. Методологию проведения расчетов и интерпретацию результатов осуществляли согласно положениям пособия по медицинской статистике О.Ю. Ребровой [25].

**Таблица 1.** *Оценка риска прогрессирования рака предстательной железы (классификация D'Amico)*
**Table 1.** *Contemporary evaluation of the D'Amico risk classification of prostate cancer*

| Риск<br>Risk | Уровень простатического специфического антигена, нг/мл<br>Prostate specific antigen level, ng/ml | Сумма баллов по шкале Глисона<br>Gleason score | Стадия T<br>T stage |
|---|---|---|---|
| Низкий<br>Low | <10 | <7 | T1a–T2a |
| Промежуточный<br>Intermediate | 10–20 | 7 | T2b |
| Высокий<br>High | >20 | >7 | T2c–T3a |

**Результаты**

Возраст всех пациентов составил 63,0 [59,0; 68,0] (45,0–78,0) года. Объем предстательной железы – 43,6 [32,1; 54,2] (14,0–133,0) см$^3$ при уровне общего ПСА 9,9 [6,9; 16,1] (0,54–60,0) нг/мл и исходном индексе Глисона 6,0 [5,5; 7,0] (2,0–8,0).

В целом в 70,6 % случаев пациенты имели непальпируемый РПЖ (cT1a – 1c). Сомнительные результаты показателей N (Nx) и M (Mx) были у 15,5 и 2,2 % больных соответственно. Оценка риска прогрессии была следующей: низкий риск – 30,9 %, средний риск – 36,0 %, высокий риск – 33,1 %.

После распределения пациентов на группы в зависимости от метода выполнения позадилонной РПЭ межгрупповой анализ не показал статистически значимых различий по возрасту (62,0 [58,0; 68,0] (48,0–78,0) года и 64,0 [60,0; 68,0] (45,0–76,0) года при $p$ = 0,213 для 1-й и 2-й групп соответственно) и исходному уровню общего ПСА (9,9 [6,2; 15,3] (0,54–60,0) нг/мл и 10,3 [8,0; 18,8] (2,5–44,6) нг/мл при $p$ = 0,184 для 1-й и 2-й групп соответственно). Однако объем предстательной железы в 1-й и 2-й группах различался и составил соответственно 45,0 [35,0; 55,1] (14,4–133,0) см$^3$ и 37,9 [28,8; 54,0] (14,0–89,0) см$^3$ при $p$ = 0,045.

Клиническое стадирование заболевания по системе TNM показало, что в группах преимущественно был рак без определяемых патологических очагов в предстательной железе при пальцевом ректальном исследовании. Во 2-й группе на 12,3 % чаще встречался пальпируемый РПЖ. Если имелись физикальные изменения предстательной железы, они сопровождались чаще поражением обеих долей. При этом абсолютное большинство пациентов не имели параметров Nx и Mx по результатам клинического стадирования (рис. 1).

Медианный анализ выявил статистически значимые различия исследуемых групп по индексу Глисона. При этом частота выявления более агрессивных карцином у пациентов 2-й группы была выше. Эти данные определили большее число наблюдений (на 12,4 %), относящихся к высокому риску прогрессии опухоли во 2-й группе (табл. 2).

Патологоморфологическое стадирование несколько нивелировало значимость дооперационных различий в группах и показало меньшую амплитуду различий в частоте встречаемости стадий T и M, кроме стадии pT3b, для которой различия между группами составили 10,6 %. Помимо этого, стадия T4 выявлена в 3,3 % случаев в 1-й группе, в то время как во 2-й группе она отсутствовала (рис. 2).

При межгрупповом сравнении индекса Глисона не удалось установить статистически значимых различий. Так, в 1-й группе этот показатель составил 7,0 [6,0; 7,0] (4–10) баллов против 7,0 [6,0; 7,0] (5–10) баллов во 2-й группе ($p$ = 0,168).

Патоморфологическая градация по индексу Глисона с определением прогностических групп риска среди пациентов, как и дооперационное стадирование, показала превалирование более агрессивных характеристик опухоли во 2-й группе (рис. 3).

В общей группе пациентов отмечены статистически значимые корреляционные зависимости между возрастом и индексом Глисона после операции (r = 0,203; $p$ <0,05); уровнем ПСА и индексом Глисона до (r = 0,242; $p$ <0,05) и после (r = 0,192; $p$ <0,05) РПЭ, а также между индексом Глисона до и после РПЭ (r = 0,448; $p$ <0,05).

Дальнейший анализ проводили между пациентами 1-й и 2-й групп, выбирая в качестве критерия сравнения характеристику хирургического края резекции.

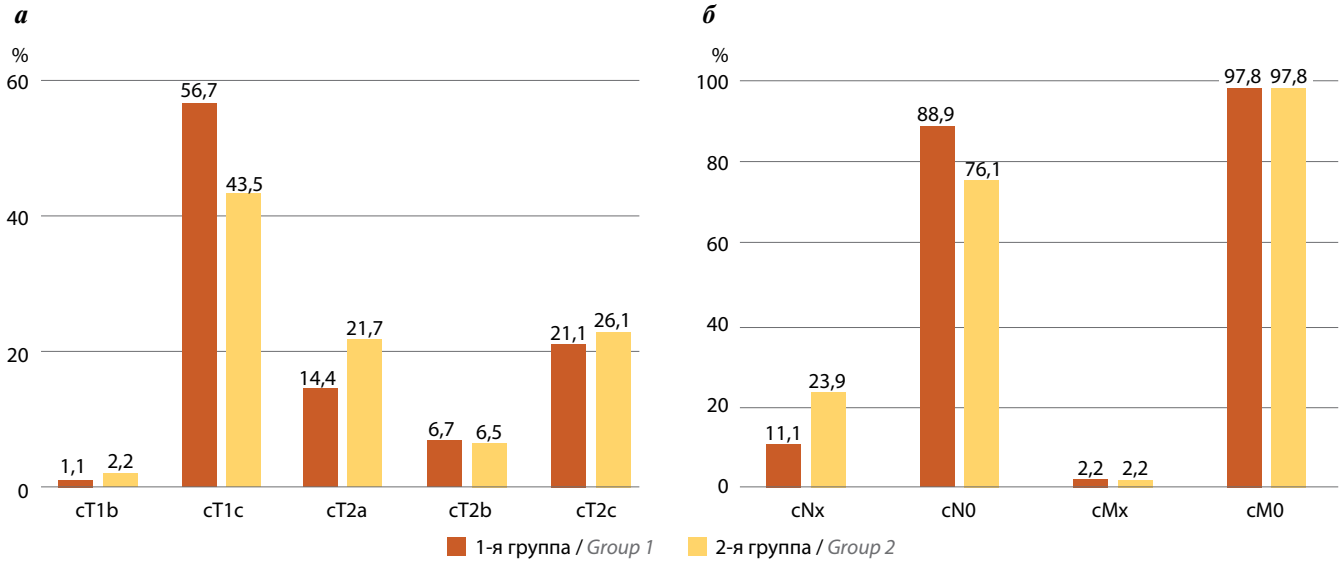



**Рис. 1.** *Клиническое стадирование рака предстательной железы: а – параметр T; б – параметры N, M*
**Fig. 1.** *Clinical staging of prostate cancer: a – parameter T; б – parameters N, M*

**Таблица 2.** *Индекс Глисона и клиническая прогностическая оценка рака предстательной железы*
**Table 2.** *Gleason score and clinical prognostic assessing of prostate cancer*

| **Параметр** Parameter | **1-я группа (*n* = 90)** Group 1 (*n* = 90) | **2-я группа (*n* = 46)** Group 2 (*n* = 46) |
|---|---|---|
| Индекс Глисона, Me [LQ; UQ] (min–max) Gleason score, Me [LQ; UQ] (min–max) | 6,0 [5,0; 7,0] (2–8) | 6,0 [6,0; 7,0] (4–8) |
| | *p* = 0,011 | |
| Прогностическая группа по классификации ISUP, %: Histopathological grade group ISUP, %: | | |
| ISUP 1, индекс Глисона 2–6 ISUP 1, Gleason score 2–6 | 67,9 | 54,4 |
| ISUP 2, индекс Глисона 7 (3 + 4) ISUP 2, Gleason score 7 (3 + 4) | 14,4 | 17,4 |
| ISUP 3, индекс Глисона 7 (4 + 3) ISUP 3, Gleason score 7 (4 + 3) | 13,3 | 17,4 |
| ISUP 4, индекс Глисона: ISUP 4, Gleason score: | | |
| 8 (4 + 4) | – | 6,5 |
| 8 (3 + 5) | 4,4 | 4,3 |
| 8 (5 + 3) | – | – |
| ISUP 5, индекс Глисона 9–10 ISUP 5, Gleason score 9–10 | – | – |
| Риск прогрессирования по классификации D'Amico, %: D'Amico risk of progression, %: | | |
| низкий low | 34,4 | 23,9 |
| промежуточный intermediate | 36,7 | 34,8 |
| высокий hight | 28,9 | 41,3 |

***Примечание.*** *Здесь и в табл. 3–5: Me – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; индекс Глисона – сумма баллов по шкале Глисона; ISUP 1 – высокодифференцированные карциномы; ISUP 2 – умеренно-дифференцированные карциномы; ISUP 3 – низкоумеренно-дифференцированные карциномы; ISUP 4 – низкодифференцированные карциномы; ISUP 5 – недифференцированные карциномы; ISUP – Международное общество урологических патологов.*
***Note.*** *Here and in tables 3–5: Me – median; LQ – lower quartile; UQ – upper quartile; ISUP 1 – well differentiated carcinomas; ISUP 2 – moderately differentiated carcinomas; ISUP 3 – poorly and moderately differentiated carcinomas; ISUP 4 – poorly differentiated carcinomas; ISUP 5 – undifferentiated carcinomas; ISUP – International Society of Urological Pathology.*

Результаты прижизненного патологогистологического исследования удаленного материала показали, что частота выявления ПХКР в 1-й группе составила 7,8 % (*n* = 7), в то время как во 2-й группе – 4,3 % (*n* = 2). В целом среди всех больных частота ПХКР составила 6,6 % (9 из 136 пациентов).

При сравнении пациентов с ОХКР и ПХКР выявлены статистически значимые различия в уровне исходного общего ПСА, в то время как возраст и объем предстательной железы были сравнимы (табл. 3).

Распределение пациентов по сравнительному признаку при клиническом стадировании РПЖ позволило установить, что наиболее часто ПХКР встречался у пациентов со стадиями cT2b–2cNxM0 (рис. 4, 5).

Индекс Глисона у пациентов с ПХКР был выше, чем у больных с ОХКР, но различия не имели статистической значимости. При этом значимое большинство больных с ПХКР относились к группам ISUP 3 и 4, в то время как пациенты с ОХКР – к группам ISUP 1 и 2.

Это нашло подтверждение и в распределении пациентов относительно риска опухолевой прогрессии, при котором во внимание принималась совокупность параметров T, уровня общего ПСА и индекса Глисона. Так, только 1/3 (33,3 %) пациентов с ПХКР имели промежуточный риск опухолевой прогрессии, остальные 2/3 (66,7 %) потенциально имели высокий риск прогрессирования РПЖ. Напротив, больные с ОХКР имели преимущественно низкий и промежуточный риски прогрессирования РПЖ – 33,1 и 36,2 % случаев соответственно (табл. 4–7).

Окончательные данные были получены после патоморфологического стадирования рака. У пациентов

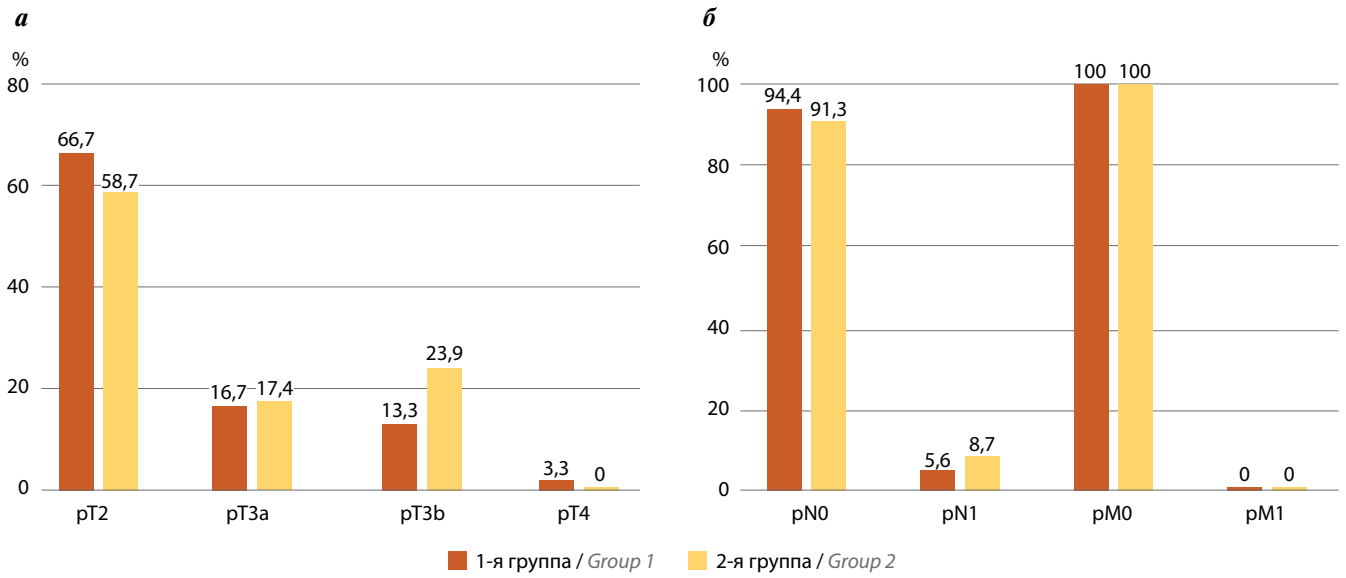



**Рис. 2.** *Патологическое стадирование рака предстательной железы: а – параметр T; б – параметры N, M*
**Fig. 2.** *Pathological staging of prostate cancer: a – parameter T; б – parameters N, M*

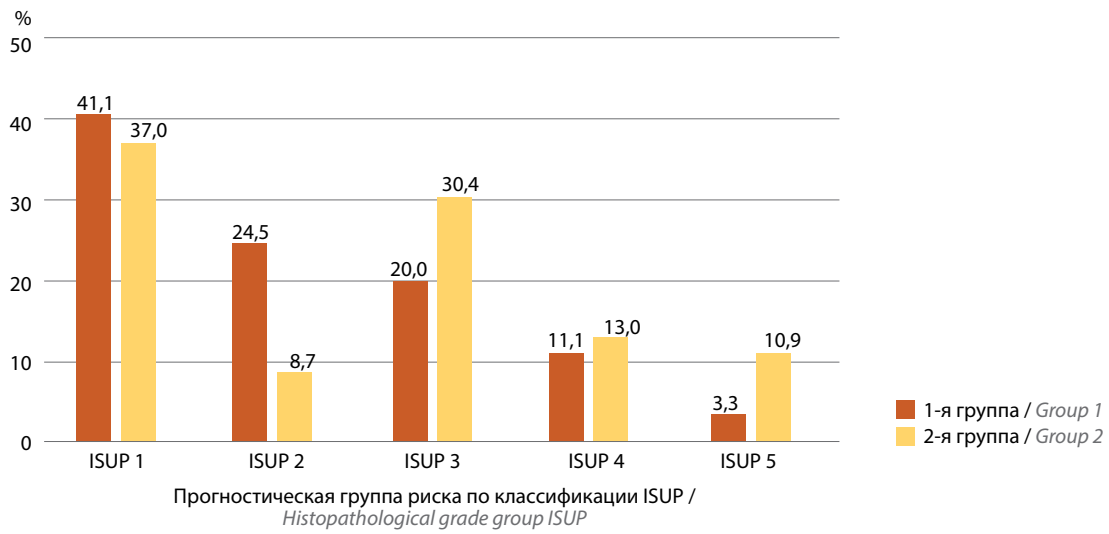



**Рис. 3.** *Патоморфологическая градация по шкале Глисона. ISUP – Международное общество урологических патологов*
**Fig. 3.** *Histopathological Gleason grading system. ISUP – International Society of Urological Pathology*

**Таблица 3.** *Исходные клинические данные*
**Table 3.** *Clinical baseline*

| **Параметр**<br>Parameter | **Отрицательный хирургический край резекции (*n* = 127)**<br>Negative surgical margin (*n* = 127) | | **Положительный хирургический край резекции (*n* = 9)**<br>Positive surgical margin (*n* = 9) | |
|---|---|---|---|---|
| | **1-я группа (*n* = 83)**<br>Group 1 (*n* = 83) | **2-я группа (*n* = 44)**<br>Group 2 (*n* = 44) | **1-я группа (*n* = 7)**<br>Group 1 (*n* = 7) | **2-я группа (*n* = 2)**<br>Group 2 (*n* = 2) |
| Возраст, Me [LQ; UQ] (min–max), лет<br>Age, Me [LQ; UQ] (min–max), years | 63,0 [59,0; 68,0] (45,0–78,0) | | 59,0 [58,0; 62,0] (51,0–70,0) | |
| | *p* = 0,192 | | | |
| | 62,0 [59,0; 68,0] (48,0–78,0) | 64,0 [60,5; 68,5] (45,0–76,0) | 59,0 [56,0; 68,0] (51,0–70,0) | 60,0 [59,0; 61,0] (59,0–61,0) |
| | *p* = 0,205 | | *p* = 0,889 | |

*Окончание табл. 3*
*End of table 3*

| **Параметр** Parameter | **Отрицательный хирургический край резекции (*n* = 127)** Negative surgical margin (*n* = 127) | | **Положительный хирургический край резекции (*n* = 9)** Positive surgical margin (*n* = 9) | |
|---|---|---|---|---|
| | **1-я группа (*n* = 83)** Group 1 (*n* = 83) | **2-я группа (*n* = 44)** Group 2 (*n* = 44) | **1-я группа (*n* = 7)** Group 1 (*n* = 7) | **2-я группа (*n* = 2)** Group 2 (*n* = 2) |
| Объем предстательной железы, Me [LQ; UQ] (min–max), мл Prostate volume, Me [LQ; UQ] (min–max), ml | 42,1 [32,0; 54,0] (14,0–133,0) | | 50,8 [46,7; 55,1] (16,0–96,7) | |
| | *p* = 0,311 | | | |
| | 44,0 [35,0; 56,0] (14,4–133,0) | 36,6 [28,7; 49,5] (14,0–89,0) | 48,3 [21,0; 55,1] (16,0–96,7) | 67,0 [54,0; 80,0] (54,0–80,0) |
| | *p* = 0,018 | | *p* = 0,333 | |
| Уровень общего простатического специфического антигена, Me [LQ; UQ] (min–max), нг/мл Total prostate specific antigen level, Me [LQ; UQ] (min–max), ng/ml | 9,6 [6,8; 15,3] (0,54–60,0) | | 18,4 [13,5; 25,0] (4,6–32,0) | |
| | *p* = 0,042 | | | |
| | 9,6 [6,0; 15,2] (0,5–60,0) | 10,3 [8,0; 18,9] (2,5–44,6) | 20,8 [13,5; 30,0] (4,6–32,0) | 13,6 [8,7; 18,4] (8,7–18,4) |
| | *p* = 0,103 | | *p* = 0,500 | |

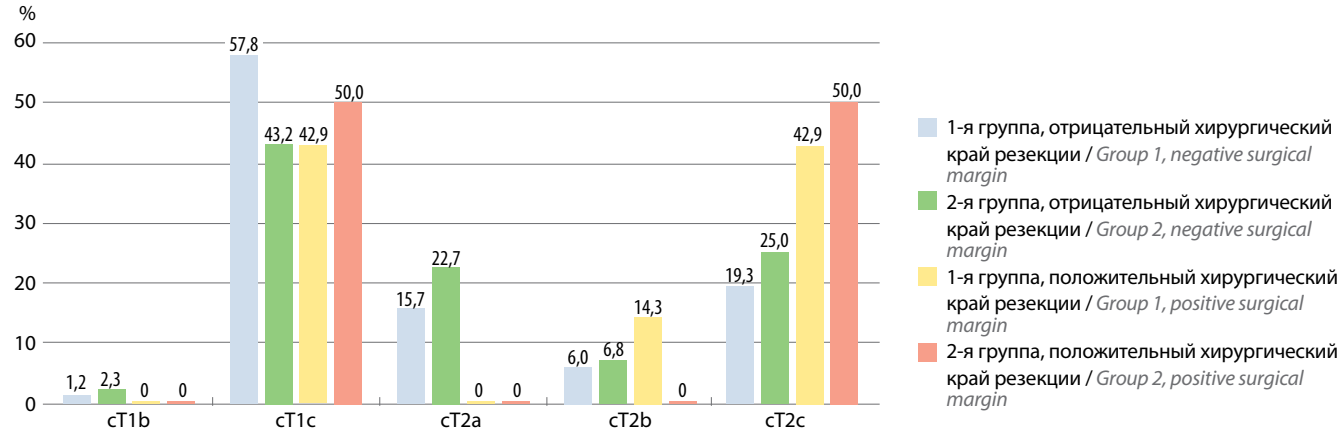



**Рис. 4.** *Клиническое стадирование рака предстательной железы по системе TNM (параметр T)*
**Fig. 4.** *Clinical staging of prostate cancer according to the TNM system (parameter T)*

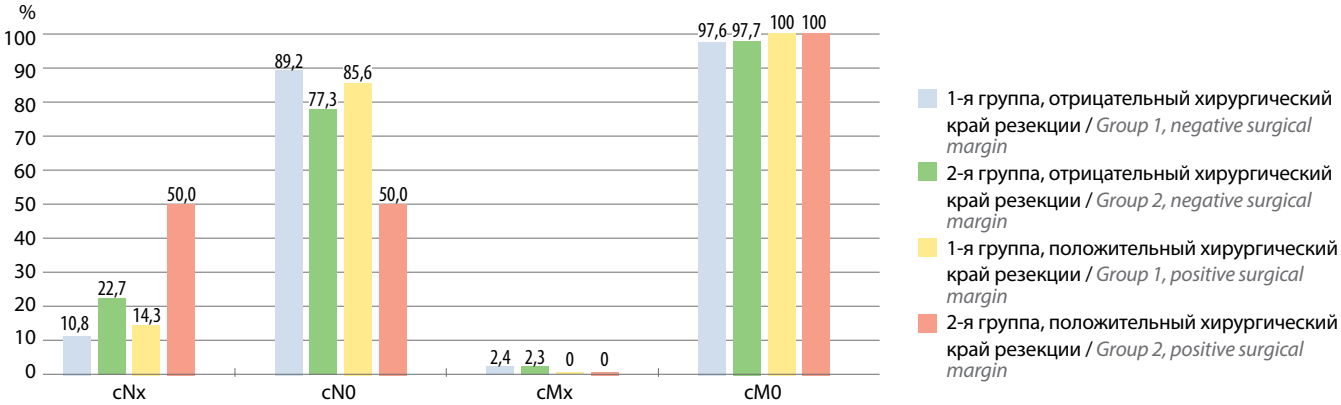



**Рис. 5.** *Клиническое стадирование рака предстательной железы по системе TNM (параметры N и M)*
**Fig. 5.** *Clinical staging of prostate cancer according to the TNM system (parameters N and M)*

**Таблица 4.** *Индекс Глисона, прогностические группы по классификации ISUP и риски прогрессии клинической стадии рака предстательной железы в зависимости от края резекции*

**Table 4.** *Gleason score, histopathological grade groups ISUP and clinical prognostic assessing of prostate cancer depending on the resection margin*

| **Параметр**<br>Parameter | **Отрицательный хирургический край резекции (*n* = 127)**<br>Negative surgical margin (*n* = 127) | **Положительный хирургический край резекции (*n* = 9)**<br>Positive surgical margin (*n* = 9) |
|---|---|---|
| Индекс Глисона, Me [LQ; UQ] (min–max)<br>Gleason score, Me [LQ; UQ] (min–max) | 6,0 [5,0; 7,0] (2–8) | 7,0 [6,0; 8,0] (5–8) |
| | *p* = 0,071 | |
| Прогностическая группа по классификации ISUP, %:<br>Histopathological grade group ISUP, %: | | |
| ISUP 1, индекс Глисона 2–6<br>ISUP 1, Gleason score 2–6 | 65,3 | 33,3 |
| ISUP 2, индекс Глисона 7 (3 + 4)<br>ISUP 2, Gleason score 7 (3 + 4) | 15,7 | 11,1 |
| ISUP 3, индекс Глисона 7 (4 + 3)<br>ISUP 3, Gleason score 7 (4 + 3) | 14,2 | 22,2 |
| ISUP 4, индекс Глисона:<br>ISUP 4, Gleason score: | | |
| 8 (4 + 4) | 2,4 | – |
| 8 (3 + 5) | 2,4 | 33,3 |
| 8 (5 + 3) | – | – |
| ISUP 5, индекс Глисона 9–10<br>ISUP 5, Gleason score 9–10 | – | – |

**Таблица 5.** *Индекс Глисона, прогностические группы по классификации ISUP и риски прогрессии клинической стадии рака предстательной в обеих группах пациентов*

**Table 5.** *Gleason score, histopathological grade groups ISUP and clinical prognostic assessing of prostate cancer in groups*

| **Параметр**<br>Parameter | **Отрицательный хирургический край резекции (*n* = 127)**<br>Negative surgical margin (*n* = 127) | | **Положительный хирургический край резекции (*n* = 9)**<br>Positive surgical margin (*n* = 9) | |
|---|---|---|---|---|
| | **1-я группа (*n* = 83)**<br>Group 1 (*n* = 83) | **2-я группа (*n* = 44)**<br>Group 2 (*n* = 44) | **1-я группа (*n* = 7)**<br>Group 1 (*n* = 7) | **2-я группа (*n* = 2)**<br>Group 2 (*n* = 2) |
| Индекс Глисона, Me [LQ; UQ] (min–max)<br>Gleason score, Me [LQ; UQ] (min–max) | 6,0 [5,0; 7,0] (2–8) | 6,0 [6,0; 7,0] (4–8) | 7,0 [5,0; 8,0] (5–8) | 7,5 [7,0; 8,0] (7–8) |
| | *p* = 0,012 | | *p* = 0,500 | |
| Прогностическая группа по классификации ISUP, %:<br>Histopathological grade group ISUP, %: | | | | |
| ISUP 1, индекс Глисона 2–6<br>ISUP 1, Gleason score 2–6 | 69,9 | 56,8 | 42,9 | – |
| ISUP 2, индекс Глисона 7 (3 + 4)<br>ISUP 2, Gleason score 7 (3 + 4) | 14,4 | 18,2 | 14,3 | – |
| ISUP 3, индекс Глисона 7 (4 + 3)<br>ISUP 3, Gleason score 7 (4 + 3) | 13,3 | 15,9 | 14,3 | 50,0 |
| ISUP 4, индекс Глисона:<br>ISUP 4, Gleason score: | | | | |
| 8 (4 + 4) | – | 6,8 | – | – |
| 8 (3 + 5) | 2,4 | 2,3 | 28,5 | 50,0 |
| 8 (5 + 3) | – | – | – | – |
| ISUP 5, индекс Глисона 9–10<br>ISUP 5, Gleason score 9–10 | – | – | – | – |

**Таблица 6.** *Риск прогрессирования рака предстательной железы (классификация D'Amico) в зависимости от края резекции, %*
**Table 6.** *Risk of prostate cancer progression (D'Amico classification) depending on the resection margin, %*

| Риск<br>Risk | Отрицательный хирургический край резекции (*n* = 127)<br>Negative surgical margin (*n* = 127) | Положительный хирургический край резекции (*n* = 9)<br>Positive surgical margin (*n* = 9) |
|---|---|---|
| Низкий<br>Low | 33,1 | – |
| Промежуточный<br>Intermediate | 36,2 | 33,3 |
| Высокий<br>High | 30,7 | 66,7 |

**Таблица 7.** *Риск прогрессирования рака предстательной железы (классификация D'Amico) в обеих группах пациентов, %*
**Table 7.** *Risk of prostate cancer progression (D'Amico classification) in groups, %*

| Риск<br>Risk | Отрицательный хирургический край резекции (*n* = 127)<br>Negative surgical margin (*n* = 127) | | Положительный хирургический край резекции (*n* = 9)<br>Positive surgical margin (*n* = 9) | |
|---|---|---|---|---|
| | 1-я группа (*n* = 83)<br>Group 1 ( *n* = 83) | 2-я группа (*n* = 44)<br>Group 2 (*n* = 44) | 1-я группа (*n* = 7)<br>Group 1 (*n* = 7) | 2-я группа (*n* = 2)<br>Group 2 (*n* = 2) |
| Низкий<br>Low | 37,3 | 25,0 | – | – |
| Промежуточный<br>Intermediate | 37,3 | 34,1 | 28,6 | 50,0 |
| Высокий<br>High | 25,3 | 40,9 | 71,4 | 50,0 |

с ПХКР ожидаемо диагностировали местно-распространенный рак в патологических стадиях pT3b (66,7 %) и pT4 (33,3), при этом лимфогенное метастазирование достигало 33,3 % случаев. У пациентов с ОХКР в основном (в 68,5 % случаев) выявляли локальный рак (pT2). При этом метастатическое поражение лимфатических узлов отмечено только в 4,7 % случаев. Ни у одного пациента не выявлено параметра M1 (табл. 8, 9).

Патоморфологическое стадирование с учетом индекса Глисона также показало наличие более агрессивных опухолей в случаях ПХКР. Медианный анализ выявил статистически значимые различия в индексе Глисона при ОХКР и ПХКР. Наряду с этими данными частота низкодифференцированных и недифференцированных карцином при ПХКР составила 66,6 % против 14,2 % у пациентов с ОХКР. Эти данные также подтверждались отсутствием статистически значимых различий в индексе Глисона у пациентов 1-й и 2-й групп с ОХКР, с одной стороны, и исследуемых обеих групп с ПХКР, с другой (табл. 10, 11).

Корреляционный анализ у пациентов с ОХКР и ПХКР показал некоторое различие в результатах, скорее всего обусловленное малой выборкой больных с ПХКР. Тем не менее на эти данные следует обратить внимание, поскольку они в совокупности с описанными выше результатами могут указывать на возможные предикторы ПХКР.

У пациентов с ОХКР статистически значимые корреляционные зависимости определялись между возрастом и индексом Глисона до и после РПЭ ($r = 0,179$; $p < 0,05$ и $r = 0,256$, $p < 0,05$ соответственно), исходным уровнем общего ПСА и индексом Глисона до РПЭ ($r = 0,212$; $p < 0,05$), индексом Глисона до и после РПЭ ($r = 0,442$; $p < 0,05$).

У пациентов с ПХКР выявлены корреляционные взаимосвязи между объемом предстательной железы и исходным индексом Глисона ($r = 0,338$; $p > 0,05$), исходным уровнем ПСА и индексом Глисона до и после РПЭ ($r = 0,529$; $p > 0,05$ и $r = 0,310$; $p > 0,05$ соответственно).

**Таблица 8.** *Патологическое стадирование рака предстательной железы по системе TNM в зависимости от края резекции, %*
**Table 8.** *Pathological staging of prostate cancer according to the TNM system depending on the resection margin, %*

| Стадия<br>Stage | Отрицательный хирургический край резекции ($n$ = 127)<br>Negative surgical margin ($n$ = 127) | Положительный хирургический край резекции ($n$ = 9)<br>Positive surgical margin ($n$ = 9) |
|---|---|---|
| pT2 | 68,5 | – |
| pT3a | 18,1 | – |
| pT3b | 13,4 | 66,7 |
| pT4 | – | 33,3 |
| pN0 | 95,3 | 66,7 |
| pN1 | 4,7 | 33,3 |
| pM0 | 100 | 100 |

**Таблица 9.** *Патологическое стадирование рака предстательной железы по системе TNM в обеих группах пациентов, %*
**Table 9.** *Pathological staging of prostate cancer according to the TNM system in groups, %*

| Стадия<br>Stage | Отрицательный хирургический край резекции ($n$ = 127)<br>Negative surgical margin ($n$ = 127) | | Положительный хирургический край резекции ($n$ = 9)<br>Positive surgical margin ($n$ = 9) | |
|---|---|---|---|---|
| | 1-я группа ($n$ = 83)<br>Group 1 ($n$ = 83) | 2-я группа ($n$ = 44)<br>Group 2 ($n$ = 44) | 1-я группа ($n$ = 7)<br>Group 1 ($n$ = 7) | 2-я группа ($n$ = 2)<br>Group 2 ($n$ = 2) |
| pT2 | 72,3 | 61,4 | – | – |
| pT3a | 18,1 | 18,2 | – | – |
| pT3b | 9,6 | 20,4 | 57,1 | 100 |
| pT4 | 0 | – | 42,9 | – |
| pN0 | 96,4 | 93,2 | 71,4 | 50,0 |
| pN1 | 3,6 | 6,8 | 28,6 | 50,0 |
| pM0 | 100 | 100 | 100 | 100 |

**Таблица 10.** *Патоморфологическая градация по шкале Глисона в зависимости от края резекции*
**Table 10.** *Histopathological Gleason grading system depending on the resection margin*

| Параметр<br>Parameter | Отрицательный хирургический край резекции ($n$ = 127)<br>Negative surgical margin ($n$ = 127) | Положительный хирургический край резекции ($n$ = 9)<br>Positive surgical margin ($n$ = 9) |
|---|---|---|
| Индекс Глисона, Me [LQ; UQ] (min–max)<br>Gleason score, Me [LQ; UQ] (min–max) | 7,0 [6,0; 7,0] (4–10) | 8,0 [7,0; 8,0] (7–10) |
| | $p$ = 0,001 | |
| Индекс Глисона, %:<br>Gleason score, %: | | |
| 2–6 | 42,5 | – |
| 7 (3 + 4) | 20,5 | – |
| 7 (4 + 3) | 22,8 | 33,3 |
| 8 (4 + 4) | 2,4 | – |
| 8 (3 + 5) | 6,3 | 11,1 |
| 8 (5 + 3) | 0,8 | 33,3 |
| 9–10 | 4,7 | 22,2 |

***Примечание.*** *Здесь и в табл. 11: Me – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; индекс Глисона – сумма баллов по шкале Глисона.*
***Note.*** *Here and in table 11: Me – median; LQ – lower quartile; UQ – upper quartile.*

**Таблица 11.** *Патоморфологическая градация по шкале Глисона в обеих группах пациентов*
**Table 11.** *Histopathological Gleason grading system in groups*

| Параметр<br>Parameter | Отрицательный хирургический край резекции (*n* = 127)<br>Negative surgical margin (*n* = 127) | | Положительный хирургический край резекции (*n* = 9)<br>Positive surgical margin (*n* = 9) | |
|---|---|---|---|---|
| | 1-я группа (*n* = 83)<br>Group 1 (*n* = 83) | 2-я группа (*n* = 44)<br>Group 2 (*n* = 44) | 1-я группа (*n* = 7)<br>Group 1 (*n* = 7) | 2-я группа (*n* = 2)<br>Group 2 (*n* = 2) |
| Индекс Глисона, Me [LQ; UQ] (min–max)<br>Gleason score, Me [LQ; UQ] (min–max) | 7,0 [6,0; 7,0] (4–10) | 7,0 [6,0; 7,0] (5–10) | 8,0 [7,0; 8,0] (7–10) | 8,5 [8,0; 9,0] (8–9) |
| | *p* = 0,127 | | *p* = 0,333 | |
| Индекс Глисона, %:<br>Gleason score, %: | | | | |
| 2–6 | 44,6 | 38,6 | – | – |
| 7 (3 + 4) | 26,5 | 9,1 | – | – |
| 7 (4 + 3) | 18,1 | 31,8 | 42,8 | – |
| 8 (4 + 4) | 1,2 | 4,6 | – | – |
| 8 (3 + 5) | 6,0 | 6,8 | 14,3 | – |
| 8 (5 + 3) | 1,2 | – | 28,6 | 50,0 |
| 9–10 | 2,4 | 9,1 | 14,3 | 50,0 |

## Обсуждение

Как известно, первичной целью лечения РПЖ является достижение максимальной канцерспецифической выживаемости. При этом безрецидивное течение заболевания обеспечивается прежде всего истинным стадированием, определяющим выбор оптимальной тактики ведения пациента и лечения, основанного на принципе максимального радикализма [26].

Однако соблюдение этих принципов практически всегда меняет качество жизни пациента, поскольку наиболее частыми функциональными осложнениями лечения являются эректильная дисфункция и недержание мочи. Нарушения эректильной функции – менее беспокоящий симптом для мужчин с учетом возраста, в котором они подвергаются тому или иному виду хирургического лечения. В этот период жизни эректильная дисфункция, по данным множества популяционных исследований, является сама по себе частым симптомом. Иначе обстоят дела с функцией удержания мочи. Нарушения в этой сфере многими пациентами расцениваются как катастрофически ухудшающие жизненный статус, некоторые пациенты отказываются от РПЭ и выбирают иные лечебные опции, например радиотерапию [27, 28].

Ортодоксальный вариант хирургического лечения РПЖ подразумевает выполнение РПЭ, при которой удаляется предстательная железа с ее капсулой, семенными пузырьками и участком мочеиспускательного канала с последующим формированием везикоуретрального анастомоза. Цель операции при локализованном и местно-распространенном неметастатическом РПЖ – полное излечение пациента (уровень убедительности рекомендаций – А; уровень достоверности доказательств – 1) [29].

Однако при этом типе хирургии неизбежно повреждаются гладкомышечные волокна шейки мочевого пузыря, а зона тазовой диафрагмы в области мембранозной уретры подвержена послеоперационным рубцовым изменениям.

В последние годы проведено множество исследований, результаты которых свидетельствуют, что функция удержания мочи зависит во многом не только от выполненного хирургом приема сохранения сосудисто-нервных пучков таза [30, 31]. Кроме этого, имеются данные, что нет каких-либо существенных различий в функциональных результатах в зависимости от вида хирургического доступа (открытый, лапароскопический или лапароскопический робот-ассистированный) [30, 32]. В одном из обзоров онкологических и хирургических результатов позадилонной РПЭ были представлены факторы, влияющие на функцию удержания мочи: интимное расположение дорсального венозного комплекса с уретральным сфинктером, что способствует его повреждению при РПЭ; удаление апоневроза Денонвилье вместе с предстательной железой, осуществляющего заднюю поддержку дна мочевого пузыря; пресакральная и внутренняя подвздошная лимфаденэктомия как потенциальное повреждение нервных структур, шейки мочевого пузыря и укорочение длины мембранозной уретры [33].

В настоящее время во время позадилонной РПЭ наиболее часто используют 4 техники, статистически

значимо определяющие более низкую частоту послеоперационной инконтиненции по сравнению со стандартной РПЭ, предложенной P.C. Walsh в 1982 г. [17]: сохранение сосудисто-нервных пучков; задняя и передняя реконструкции фасциальных пространств таза; сохранение максимальной длины мембранозной уретры и реконструкция шейки мочевого пузыря. Клиническая польза первых 2 методов уже доказана. Другие приемы требуют прецизионной диссекции шейки мочевого пузыря, части мембранозной уретры. Разработанная нами техника сохранения шейки мочевого пузыря и проксимальной простатической уретры с выполнением уретроуретроанастомоза направлена на максимальное сохранение функциональной анатомии пузырно-уретрального сегмента. При этом методе абсолютно закономерен вопрос о ПХКР, поскольку его определение напрямую связано с риском местного рецидива РПЖ в долгосрочном наблюдении.

Большинство пациентов исследования относились к средней возрастной группе, имели небольшой размер предстательной железы, уровень общего ПСА до 10 нг/мл и высоко- и умеренно-дифференцированный РПЖ, чаще без физикальных изменений со стороны предстательной железы при пальцевом ее исследовании. Клинически низкий и промежуточный риски прогрессирования РПЖ имели 66,9 % больных. При этом абсолютное большинство пациентов не имели параметров Nx и Mx по результатам клинического стадирования. Другими словами, пациенты имели хороший клинический прогноз и были удобны для хирурга с точки зрения техники выполнения открытой позадилонной РПЭ. Это подтверждалось статистически значимыми корреляционными взаимосвязями между возрастом, исходным уровнем ПСА и индексом Глисона, с одной стороны, и индексом Глисона после морфологической оценки РПЖ, с другой.

Выделенные нами согласно методу проведенной РПЭ группы пациентов были сравнимы по возрасту и уровню ПСА, но в группе с сохранением шейки мочевого пузыря размер предстательной железы был меньше. Клиническое стадирование и определение патологической стадии показали наличие более агрессивного рака у пациентов этой когорты. Несмотря на больший процент агрессивных опухолей во 2-й группе, частота ПХКР была ниже, чем в 1-й, – 4,3 % против 7,8 %. Эти результаты нельзя считать противоречивыми, поскольку они согласуются с данными наших коллег как при стандартной РПЭ [34, 35], так и при РПЭ с сохранением шейки мочевого пузыря и уретры [5]. Таким образом, можно утверждать, что выполнение хирургических приемов, максимально сохраняющих шейку мочевого пузыря и часть простатической уретры, не является противоречащим онкологическим принципам РПЭ. Однако каждому ли пациенту с РПЖ может быть выполнена такая операция?

Анализируя группы ОХКР и ПХКР, мы установили их различия как на клинической стадии постановки диагноза, так и после патологоморфологического стадирования. В то же время внимания достойны только параметры, определяемые при клиническом стадировании, поскольку хирург до операции должен оценивать онкологические риски планируемой РПЭ для пациента.

По нашим данным, предикторами ПХКР являются:

- исходный уровень общего ПСА: до 10,3 нг/мл – маловероятно; от 10,4 до 13,6 нг/мл – относительно вероятно; более 13,7 нг/мл – весьма вероятно;
- клиническая стадия: cT1b–cT2a – маловероятно; cT2b – вероятно; cT2c – весьма вероятно;
- индекс Глисона и степень риска прогрессирования РПЖ.

Несмотря на то что сам по себе индекс Глисона в анализе не продемонстрировал статистически значимых различий в отношении частоты ПХКР, этот показатель в совокупности с данными стадирования по системе TNM определяет степень риска прогрессирования рака [36]. По результатам исследования значимое число пациентов с ПХКР относились к группам ISUP 3 и 4. Весьма вероятно, что при достижении большего размера выборки по ПХКР это предположение найдет статистическое подтверждение. Таким образом, возникновение ПХКР при низком риске прогрессии маловероятно, при промежуточном – вероятно, при высоком – весьма вероятно.

Значимость и достоверность этих положений подтверждают результаты патоморфологических исследований. Так, все пациенты с ПХКР имели местно-распространенный рак pT3b–pT4, из них в 1/3 наблюдений отмечалось лимфогенное метастазирование. Индекс Глисона имел статистическую значимость различий при ОХКР и ПХКР, при ПХКР в основном определялись низкодифференцированные и недифференцированные (индекс Глисона от 7 (4 + 3) и выше) карциномы.

## Заключение

Сохранение шейки мочевого пузыря и части проксимальной простатической уретры не приводит к повышению частоты ПХКР в сравнении со стандартной техникой РПЭ с созданием цистоуретроанастомоза и, следовательно, не оказывает значимого влияния на онкологическую выживаемость пациентов.

Возможность применения этого технического приема следует соотносить с данными клинического стадирования РПЖ, при которых предикторами ПХКР при сохранении шейки мочевого пузыря во время РПЭ являются исходный уровень общего ПСА, клиническая стадия заболевания, индекс Глисона и степень риска прогрессирования РПЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Медведев В.Л., Лысенко В.В., Роша Л.Г. и др. Влияние дооперационного стадирования рака предстательной железы на частоту позитивного хирургического края после радикальной простатэктомии. Инновационная медицина Кубани 2018;(2):13–6. [Medvedev V.L., Lysenko V.V., Rosha L.G. et al. Effect of preoperative staging of prostate cancer on the incidence of positive surgical margins after radical prostatectomy. Innovatsionnaya meditsina Kubani = Innovative Medicine of Kuban 2018;(2):13–6. (In Russ.)].
2. Diamand R., Oderda M., Obeid W. et al. A multicentric study on accurate grading of prostate cancer with systematic and MRI/US fusion targeted biopsies: comparison with final histopathology after radical prostatectomy. World J Urol 2019;37(10):2109–17. DOI: 10.1007/s00345-019-02634-9
3. Fossati N., Karnes R., Boorjian S. et al. Long-term impact of adjuvant *versus* early salvage radiation therapy in pT3N0 prostate cancer patients treated with radical prostatectomy: results from a multi-institutional series. Eur Urol 2017;71(6):886–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.028
4. Zattoni F., Morlacco A., Matrone F. et al. Multimodal treatment for high-risk locally advanced prostate cancer following radical prostatectomy and extended lymphadenectomy. Minerva Urol Nefrol 2019;71(5):508–15. DOI: 10.23736/S0393-2249.19.03388-5
5. Bellangino M., Verrill C., Leslie T. et al. Systematic review of studies reporting positive surgical margins after bladder neck sparing radical prostatectomy. Curr Urol Rep 2017;18(12):99. DOI: 10.1007/s11934-017-0745-0
6. Matulewicz R., Tosoian J., Stimson C. et al. Implementation of a surgeon-level comparative quality performance review to improve positive surgical margin rates during radical prostatectomy. J Urol 2017;197(5):1245–50. DOI: 10.1016/j.juro.2016.11.102
7. Çelik S., Aslan G., Sözen S. et al. Factors affecting surgical margin positivity after radical prostatectomy in the turkish population: a multicenter study of the urooncology association. Urol Int 2020;104(9–10):724–30. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.08.016
8. Pooli A., Salmasi A., Johnson D.C. et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy in the United States: Institutional variations and predictive factors. Urol Oncol 2020;38(1):1.e17–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.08.016
9. Iremashvili V., Pelaez L., Jorda M. et al. A comprehensive analysis of the association between gleason score at a positive surgical margin and the risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. Am J Surg Pathol 2019;43(3):369–73. DOI: 10.1097/pas.0000000000001204
10. Celik S., Eker A., Bozkurt I. et al. Factors affecting biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy in patients with positive and negative surgical margin. Prostate Int 2020;8(4):178–84. DOI: 10.1016/j.prnill.2020.08.003
11. Lian Z., Zhang H., He Z. et al. Impact of positive surgical margin location and perineural invasion on biochemical recurrence in patients undergoing radical prostatectomy. World J Surg Oncol 2020;18(1):201–8. DOI: 10.1186/s12957-020-01977-7
12. Morizane S., Yumioka T., Makishima K. et al. Impact of positive surgical margin status in predicting early biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy. Int J Clin Oncol 2021;26(10):1961–7. DOI: 10.1007/s10147-021-01977-x
13. Ma X., Tang K., Yang C. et al. Bladder neck preservation improves time to continence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2016;7(41):67463–75. DOI: 10.18632/oncotarget.11997
14. Bartoletti R., Mogorovich A., Francesca F. et al. Combined bladder neck preservation and posterior musculofascial reconstruction during robotic assisted radical prostatectomy: effects on early and long-term urinary continence recovery. BMC Urol 2017;17(1):119. DOI: 10.1186/s12894-017-0308-1
15. Kim J., Kim K., Ahn H. et al. Effect of bladder neck preservation on long-term urinary continence after robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med 2019;8(12):2068. DOI: 10.3390/jcm8122068
16. Mithal P., Howard L., Aronson W. et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy patients do not predict long-term oncological outcomes: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) cohort. BJU Int 2016;117(2):244–8. DOI: 10.1111/bju.13181
17. Walsh P.C., Lepor H., Eggleston J.C. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate 1983;4(5):473–85. DOI: 10.1002/pros.2990040506
18. Лаптева Т.О. Патоморфологическая оценка простаты после радикальной простатэктомии. Вестник урологии 2019;7(1):74–83. [Lapteva T.O. Prostate pathological evaluation after radical prostatectomy. Vestnik urologii = Urology Herald 2019;7(1):74–83. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-1-74-83
19. TNM Classification of Malignant Tumours, Eighth Edition. Eds.: J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. John Wiley & Sons, Ltd., 2017. 241 p. DOI: 10.1093/jjco/hyy182
20. Adam M., Hannah A., Budäus L. et al. A tertiary Gleason pattern in the prostatectomy specimen and its association with adverse outcome after radical prostatectomy. J Urol 2014;192(1):97–101. DOI: 10.1016/j.juro.2014.01.029
21. Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B. et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol 2016;40(2):244–52. DOI: 10.1097/pas.0000000000000530
22. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280(11):969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969
23. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. J Urol 2001;166(6):2185–8.
24. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. Guidelines of Prostatic Cancer. EAU 2021. Available at: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_85.
25. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера, 2002. 305 с. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Moscow: Media Sfera, 2002. 305 p. (In Russ.)].
26. Чибичян М.Б. Открытая позадилонная радикальная простатэктомия. Вестник урологии 2018;6(1):81–93. [Chibichyan M.B. Open radical retropubic prostatectomy. Vestnik urologii = Urology Herald 2018;6(1):81–93. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-1-81-93
27. Attard G., Parker C., Eeles R.A. et al. Prostate cancer. Lancet 2016; 387(10013):70–82. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61947-4
28. Adam M., Tennstedt P., Lanwehr D. et al. Functional outcomes and quality of life after radical prostatectomy only *versus* a combination of prostatectomy with radiation and hormonal therapy. Eur Urol 2017;71(3):330–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.015
29. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. 2021. 96 с. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/

schema/12_3. [Prostate cancer. Clinical guidelines. 2021. 96 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/12_3. (In Russ.)].
30. Coughlin G.D., Yaxley J.W., Chambers S.K. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy *versus* open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomized controlled study. Lancet Oncol 2018;19(8):1051–60. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30357-7
31. Lu X., He C., Zhang S. et al. Denonvilliers' fascia acts as the fulcrum and hammock for continence after radical prostatectomy. BMC Urol 2021;21(1):176. DOI: 10.1186/s12894-021-00943-z
32. Перлин Д.В., Зипунников В.П., Дымков И.Н. и др. Функциональные результаты интрафасциальной эндоскопической экстраперитонеальной радикальной простатэктомии. Вестник урологии 2018;6(1):18–26. [Perlin D.V., Zipunnikov V.P., Dymkov I.N. et al. Functional results of endoscopic extraperitoneal radical intrafascial prostatectomy. Vestnik urologii = Urology Herald 2018;6(1):18–26. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-1-18-26
33. Walz J., Epstein J.I., Ganzer R. et al. A Critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy of the prostate related to optimisation of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy: an update. Eur Urol 2016;70(2):301–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.026
34. Yaxley J.W., Coughlin G.D., Chambers S.K. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy *versus* open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. Lancet 2016;388(10049):1057–66. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)30592-x
35. Nyarangi-Dix J.N., Tichy D., Hatiboglu G. et al. Complete bladder neck preservation promotes longterm post-prostatectomy continence without compromising midterm oncological outcome: analysis of a randomized controlled cohort. World J Urol 2018;36(3):349–55. DOI: 10.1007/s00345-017-2134-1
36. Lysenko I., Mori K., Mostafaei H. et al. Prognostic value of gleason score at positive surgical margin in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Genitourin Cancer 2020;18(5):e517–22. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.02.011

**Вклад авторов**
И.И. Белоусов, М.И. Коган: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
С.К. Тохтамишян: написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
М.Б. Чибичян: обзор публикаций по теме статьи.
**Authors' contributions**
I.I. Belousov, M.I. Kogan: developing the research design, analysis of the obtained data;
S.K. Tokhtamishyan: article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
M.B. Chibichyan: reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
И.И. Белоусов / I.I. Belousov: https://orcid.org/0000-0003-0674-9429
М.И. Коган / M.I. Kogan: https://orcid.org/0000-0002-1710-0169
М.Б. Чибичян / M.B. Chibichyan: https://orcid.org/0000-0003-2765-7910

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**
Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 17/17 от 12.10.2017.
Всеми пациентами проспективной части исследования заполнена форма информированного согласия на участие в исследовании.
**Compliance with patient rights and principles of bioethics**
The study protocol was approved by the Ethical Committee of the Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 17/17 dated 12.10.2017.
All patients (prospective cohort) signed an Informed Consent Form to participate in the study and to publish their impersonal data.

**Статья поступила:** 27.01.2022. **Принята к публикации:** 03.05.2022.
**Article submitted:** 27.01.2022. **Accepted for publication:** 03.05.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-102-110

CC BY 4.0

# Наблюдательное многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности терапии больных раком предстательной железы с применением препарата дегареликс® в реальной клинической практике

**К.М. Нюшко[1, 2], Б.Я. Алексеев[1, 2], В.М. Перепухов[1], И.М. Шевчук[1, 2], В.А. Атдуев[3], А.Б. Здобников[4], В.Б. Венскель[5], Э.В. Гурин[6], А.В. Еременко[7], И.В. Белов[8], В.Д. Гаврилова[9], Р.М. Исмаков[9], Д.Г. Прохоров[10], Р.В. Никитин[11], Е.А. Усынин[12], Е.И. Копыльцов[13], О.В. Леонов[13], А.О. Леонова[13]**

*[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;*
*[2]Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;*
*[3]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;*
*[4]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Вайцеховского, 4;*
*[5]ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 78;*
*[6]ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница»; Россия, 150054 Ярославль, ул. Чкалова, 4а;*
*[7]КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Россия, 680042 Хабаровск, Воронежское шоссе, 164;*
*[8]ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;*
*[9]ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021 Оренбург, пр-кт Гагарина, 11;*
*[10]ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70;*
*[11]ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Дмитрова, 146;*
*[12]ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5;*
*[13]БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1*

**Контакты:** Кирилл Михайлович Нюшко *Kirandja@yandex.ru*

АПР ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

**Введение.** Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальным заболеванием и частой онкологической патологией у мужчин. Основные методы радикального лечения больных РПЖ – радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Радикальная простатэктомия – наиболее часто применяемый метод терапии у больных локализованным РПЖ. Адъювантная гормональная терапия после хирургического лечения является стандартным методом лечения больных с наличием лимфогенных метастазов. В то же время стандартным подходом к терапии пациентов с наличием метастатического РПЖ считается комбинированная терапия с применением кастрации (медикаментозной с использованием аналогов или антагонистов лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ) или хирургической в комбинации с химиотерапией доцетакселом или антиандрогенами новой генерации (энзалутамид или апалутамид)).
В многочисленных исследованиях продемонстрирована важность достижения минимальных значений уровня тестостерона на всех этапах проведения лекарственной терапии у больных РПЖ. Также было показано, что применение аналогов ЛГРГ может быть менее действенным, чем использование антагонистов ЛГРГ (дегареликса), в отношении эффективности супрессии уровня тестостерона. Таким образом, проведение исследования, направленного на изучение эффективности супрессии уровня тестостерона с использованием антагонистов ЛГРГ в различных клинических ситуациях и популяциях больных в реальной клинической практике, является весьма актуальной задачей.
**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность кастрационной терапии с применением препарата дегареликс в реальной клинической практике и в различных клинических ситуациях.
**Материалы и методы.** Объектом наблюдательного неинтервенционного исследования стали 132 больных РПЖ из 13 онкологических центров России, которым проводили терапию с использованием препарата дегареликс. Исследование являлось неинтервенционным (наблюдательным), ретроспективно-проспективным, открытым, много-

центровым и нерандомизированным. В соответствии с дизайном исследования в зависимости от клинической ситуации больных распределили на 3 группы: группа А ($n$ = 52; 39,4 %) – больные с первично выявленным метастатическим гормоночувствительным РПЖ, которым показано проведение комбинированного лекарственного лечения с применением кастрационной терапии в качестве одного из компонентов; группа В ($n$ = 43; 32,6 %) – больные, которым проведено комбинированное гормонолучевое лечение; группа С ($n$ = 37; 28 %) – больные, перенесшие хирургическое лечение, с наличием метастазов в лимфатических узлах, выявленных по результатам планового морфологического исследования.

**Результаты и заключение.** Продемонстрированы высокая эффективность андрогендепривационной терапии с применением препарата дегареликс в отношении супрессии нативного уровня тестостерона и уровня простатического специфического антигена у больных с первично выявленным метастатическим и местно-распространенным РПЖ в различных клинических вариантах, а также низкая токсичность и удовлетворительная переносимость данного варианта гормонального лечения.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, андрогендепривационная терапия, кастрационный уровень тестостерона, дегареликс, антагонист лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона

**Для цитирования:** Нюшко К.М., Алексеев Б.Я., Перепухов В.М. и др. Наблюдательное многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности терапии больных раком предстательной железы с применением препарата дегареликс® в реальной клинической практике. Онкоурология 2022;18(2):102–10. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-102-110

## An observational multicenter study to evaluate the efficacy and safety of degarelix® for prostate cancer in routine clinical practice

***K.M. Nyushko[1, 2], B.Ya. Alekseev[1, 2], V.M. Perepukhov[1], I.M. Shevchuk[1, 2], V.A. Atduev[3], A.B. Zdobnikov[4], V.B. Venskel[5], E.V. Gurin[6], A.V. Eremenko[7], I.V. Belov[8], V.D. Gavrilova[9], R.M. Ismakov[9], D.G. Prokhorov[10], R.V. Nikitin[11], E.A. Usinin[12], E.I. Kopyltsov[13], O.V. Leonov[13], A.O. Leonova[13]***

*[1]National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;*
*[2]Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;*
*[3]Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minina i Pozharskogo Ploshchad', Nizhniy Novgorod 603950, Russia;*
*[4]Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary; 4 Vaytsekhovskogo St., Voronezh 394036, Russia;*
*[5]Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd 400138, Russia;*
*[6]Regional Clinical Oncology Hospital; 4a Chkalova St., Yaroslavl 150054, Russia;*
*[7]Regional Clinical Center of Oncology; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk 680042, Russia;*
*[8]Sakhalin Regional Oncology Dispensary; 3 Gorkogo St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;*
*[9]Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary; 11 Prospekt Gagarina, Orenburg 460021, Russia;*
*[10]A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;*
*[11]Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;*
*[12]Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;*
*[13]Omsk Clinical Oncological Dispensary; Build. 1, 9 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia*

**Contacts:** Kirill Mihaylovich Nyushko *Kirandja@yandex.ru*

**Background.** Prostate cancer (PCa) is an actual disease and a frequent oncological pathology in men. The main methods of radical treatment of patients with PCa are radical prostatectomy and radiation therapy. Radical prostatectomy s the most commonly used method of therapy in patients with localized PCa. Adjuvant hormone therapy after surgical treatment is the standard method of therapy in patients with the presence of lymph node metastases. At the same time, the standard approach of treatment of patients with metastatic PCa is combination therapy with medical (using of analogues or antagonists of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) or surgical castration in combination with chemotherapy with docetaxel or new generation antiandrogens (enzalutamide or apalutamide)).
Numerous studies have demonstrated the importance of achieving minimum testosterone levels at all stages of drug therapy in patients with PCa. It has also been shown that the use of LHRH analogues may be less effective to the use of LHRH antagonists (degarelix) in relation to the effectiveness of testosterone suppression. Thus, conducting a study aimed at studying the effectiveness of testosterone suppression using LHRH antagonists in various clinical situations and patient populations in real clinical practice is a very actual task.

**Aim.** To evaluate the effectiveness and safety of castration therapy using degarelix in real clinical practice and in various clinical situations.

**Materials and methods.** The object of an observational non-interventional study was 132 patients with PCa from 13 cancer centers of Russian Federation who were treated with LHRH antagonist degarelix. The study was non-interventional (observational), retrospectively-prospective, open multicenter and not randomized. In accordance with the design of the study, depending on the clinical situation, patients were divided into 3 groups: group A ($n$ = 52; 39.4 %) – patients with primary metastatic hormone-sensitive PCa, who were shown to undergo combined drug treatment with castration therapy as one of the components; group B ($n$ = 43; 32.6 %) – patients, who underwent combined hormonal and radiation treatment (ADT + radiation therapy); group C ($n$ = 37; 28 %) – patients who underwent surgical treatment (radical prostatectomy with extended PLND) with the presence of metastases in the lymph nodes identified by the results of a morphological examination (pN1).

**Results and conclusion.** As a result of a non-interventional observational study, high efficacy of androgen-deprivation therapy with the use of degarelix was demonstrated in relation to the suppression of testosterone and PSA in patients with primary metastatic and locally advanced PCa in various clinical situations, as well as low toxicity and satisfactory tolerability of this variant of hormonal treatment.

**Keywords:** prostate cancer, androgen-deprivation therapy, castration level of testosterone, degarelix, luteinizing hormone-releasing hormone antagonist

**For citation:** Nyushko K.M., Alekseev B.Ya., Perepukhov V.M. et al. An observational multicenter study to evaluate the efficacy and safety of degarelix® for prostate cancer in routine clinical practice. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):102–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-102-110

## Обзор литературы

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальным заболеванием и частой онкологической патологией у мужчин. РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России и составляет 14,3 %. У мужчин в возрасте старше 60 лет этот показатель увеличивается до 18,5 %. В 2020 г. в России выявлено более 40 тыс. новых случаев РПЖ, при этом средний возраст мужчин с впервые выявленным заболеванием составил 64,4 года. Удельный вес больных РПЖ IV стадии также постоянно увеличивается: в 2019 г. он составил 18,7 %, в 2020 г. – 20,6 % [1].

Стандарт лечения распространенных форм РПЖ на сегодняшний день – гормональная терапия. В 1941 г. C. Huggins и C.V. Hodges описали влияние тестостерона на клетки РПЖ, на основе чего была предложена хирургическая кастрация больных, страдающих РПЖ [2]. В 80-х годах прошлого века в клинической практике стали широко применяться лекарственные препараты для химической кастрации (андрогендепривационной терапии) – агонисты лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ) [3]. Одними из явных недостатков агонистов ЛГРГ являются резкое увеличение уровня тестостерона при первом введении и потенциальные всплески повышения уровня тестостерона при повторных введениях, что может привести к обострению клинических симптомов РПЖ и задержке достижения кастрационного уровня простатического специфического антигена (ПСА).

Цетрореликс стал первым антагонистом ЛГРГ, показавшим положительный терапевтический эффект у больных РПЖ. Затем для лечения РПЖ стали применять абареликс, однако из-за вызываемых им системных аллергических реакций, которые были связаны с высвобождением гистамина, препарат не получил популярности при клиническом использовании [4]. В 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), а затем в 2009 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрили к применению антагонист ЛГРГ 3-го поколения дегареликс для лечения пациентов с распространенным РПЖ [5]. Механизмом действия антагонистов ЛГРГ является конкурентное связывание рецепторов ЛГРГ гипофиза, что вызывает их блокировку, тем самым немедленно останавливая секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Это в свою очередь сразу приводит к подавлению тестостерона, при этом отсутствуют первоначальная стимуляция и эффект вспышки [6].

Дегареликс вводится подкожно, что создает депо геля, из которого препарат высвобождается в кровоток в 2 фазы [7]. В 1-й короткой фазе происходит быстрое высвобождение лекарственного вещества. Во 2-й фазе медленного высвобождения период полураспада дегареликса в плазме крови составляет несколько недель [8, 9]. J. Frampton и соавт. сообщили, что у пациентов с РПЖ после первого введения 240 мг дегареликса подкожно максимальная концентрация ($C_{max}$) препарата составила 66 нг/мл, площадь под кривой концентрация–время (день 0–28) – 635 нг/мл/сут, среднее время до достижения $C_{max}$ – 40 ч. Средний конечный период полувыведения для начальной и поддерживающей доз составил 43 и 28 дней соответственно. Коррекция дозы не требуется у пациентов пожилого возраста или у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести [7].

Во II фазе клинических исследований дегареликса, в которых оценивались эффективность и безопасность препарата, участвовали центры Европы, США и Японии.

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

В исследовании M. Gittelman и соавт. 127 пациентов с РПЖ получили начальную дозу 200 мг дегареликса с последующим введением 60 мг или 80 мг ежемесячно в течение 1 года. Снижение уровня тестостерона до ≤0,5 нг/мл было достигнуто у 88 % больных после 1-го месяца введения препарата. Уровень тестостерона ≤0,5 нг/мл поддерживался у 93 и 98 % пациентов, получивших 60 и 80 мг препарата соответственно в течение всего года проведения гормональной терапии [10].

В исследовании H. van Poppel и соавт. с участием 187 пациентов сравнивалась начальная доза дегареликса 200 и 240 мг с последующим ежемесячным введением 80, 120 или 160 мг. На 3-й день после введения препарата уровень тестостерона ≤0,5 нг/мл был достигнут у 88 % пациентов, получивших 200 мг дегареликса, и у 92 % пациентов, получивших 240 мг. При использовании поддерживающей дозы 160 мг ежемесячно уровень тестостерона ≤0,5 нг/мл определялся у 100 % больных. Во всех случаях среднее время до снижения уровня ПСА на 90 % составило 8 нед. Снижение уровня ПСА на 97–98 % через 1 год после начала гормональной терапии отмечалось у всех больных, кроме 1 пациента, получившего начальную дозу 200 мг препарата и поддерживающие дозы 80 мг 1 раз в месяц в течение года [11].

S. Ozono и соавт. исследовали эффективность и безопасность дегареликса с первоначальной дозой 240 мг и последующими ежемесячными введениями 160 мг или 80 мг. В исследовании участвовали 273 пациента с РПЖ любой стадии. Уровень тестостерона ≤0,5 нг/мл был достигнут в 99,3 и 98,5 % случаев соответственно. По критериям оценки ответа солидных опухолей RECIST наилучшие общие показатели составили 71,4 % (20/28) и 72,7 % (16/22) соответственно. Досрочно из-за нежелательных явлений (НЯ) прекратили участие в исследовании 18 (6,6 %) пациентов. Наиболее частыми НЯ были реакции в месте инъекции, приливы, назофарингит, увеличение массы тела и лихорадка [12].

В исследовании III фазы CS21 L. Klotz и соавт. сравнивали эффективность дегареликса в дозах 240/80 и 240/160 мг и лейпролида в дозе 7,5 мг. Снижение уровня тестостерона до ≤0,5 нг/мл наблюдалось в 97,2; 98,3 и 96,4 % случаев соответственно. Через 3 дня после начала гормональной терапии уровень тестостерона до ≤0,5 нг/мл отмечен у 96,1; 95,5 и 0 % пациентов соответственно. Средние уровни ПСА через 14 и 28 дней были значительно ниже в группах пациентов, получавших дегареликс, чем в группе лейпролида ($p$ <0,001). Уровень тестостерона оставался ≤0,5 нг/мл с 28-го по 364-й день. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что дегареликс подавляет уровень тестостерона быстрее, чем лейпролид, и обладает не меньшей эффективностью при лечении в течение 1 года [13]. Частота НЯ в группах дегареликса 240/80 и 240/160 мг и лейпролида 7,5 мг была сопоставимой: 79, 83 и 78 % соответственно. Системных аллергических реакций не наблюдалось. Реакции в месте инъекции возникали в 40 % случаев при введении дегареликса и в <1 % случаев при введении лейпролида ($p$ <0,001). Местные реакции были в основном легкой или умеренной степени и возникали преимущественно после первой инъекции (у 33 % при первом введении и у 4 % при введении поддерживающей дозы). Другими наиболее частыми НЯ были приливы у 26 % пациентов при введении дегареликса и у 21 % пациентов группы лейпролида. Озноб встречался при введении дегареликса в 4 % случаев, при использовании лейпролида – в 0 % ($p$ <0,01). Инфекции мочевыводящих путей выявлены у 9 % пациентов групп дегареликса и у 3 % пациентов группы лейпролида ($p$ <0,01). НЯ со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей зарегистрированы в 26 % случаев в группе лейпролида против 17 % в группах дегареликса ($p$ <0,01) [13].

На основании данных об эффективности и безопасности доза дегареликса 240/80 мг была одобрена FDA в 2008 г. и EMA в 2009 г.

В крупном метаанализе S.A. Hosseini и соавт., опубликованном в 2016 г., сравнивались эффективность и безопасность дегареликса, лейпролида и гозерелина у пациентов с распространенным РПЖ. Шесть отобранных исследований включили 2296 пациентов. Время наблюдения после лечения составило от 12 нед до 12 мес. В 3 рандомизированных клинических исследованиях дегареликс сравнивали с гозерелином, в 3 других – с лейпролидом. Общая смертность была ниже в группе дегареликса (отношение шансов (ОШ) 2,06; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,08–3,93; $p$ = 0,03); смертность от побочных эффектов была сопоставимой. Показатель Международной шкалы симптомов со стороны предстательной железы (IPSS) на 12-й неделе для дегареликса был ниже (максимальное различие –1,85; 95 % ДИ –2,97...–0,72; $p$ = 0,001). Уровень тестостерона в период с 1-го по 28-й день снижался эффективнее у пациентов, получавших дегареликс (ОШ 11,58; 95 % ДИ 5,77–23,22; $p$ <0,001), тогда как после 28-го дня значимой разницы в снижении уровня тестостерона не выявлено. Единственным статистически значимым различием между группой дегареликса и группой агонистов ЛГРГ была реакция в месте инъекции, которая встречалась чаще у пациентов, получавших дегареликс (ОШ 46,34; 95 % ДИ 15,79–136; $p$ <0,001) [14].

В 2020 г. Y. Sun и соавт. опубликовали исследование сравнения эффективности дегареликса в дозе 240/80 мг ($n$ = 142) и гозерелина в дозе 3,6 мг 1 раз в месяц ($n$ = 141). Выживаемость без рецидива на 364-й день при лечении дегареликсом составила 82,3 %, при использовании гозерелина – 71,7 % ($p$ = 0,038). НЯ были одинаковыми в группах лечения, за исключением большего количества реакций в месте инъекции дегареликса относительно гозерелина. Из-за НЯ прекратили лечение

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

4 (2,8 %) и 9 (6,4 %) пациентов групп дегареликса и гозерелина соответственно [15].

Другой метаанализ 5 клинических исследований оценивал НЯ. Он включил в общей сложности 1719 мужчин, страдающих РПЖ, 1061 из которых получал дегареликс, 658 – агонисты ЛГРГ для лечения распространенного РПЖ. НЯ, возникшие при лечении, были зарегистрированы у 61,4 и 58,8 % пациентов соответственно (ОШ 1,17; 95 % ДИ 0,78–1,77; $p$ >0,1). Тяжелые НЯ, связанные с сердечно-сосудистой системой, отмечены в 1,6 и 3,6 % случаев соответственно (ОШ 0,55; 95 % ДИ 0,26–1,14; $p$ >0,1) [16].

В исследовании M. Smith и соавт. ишемическая болезнь сердца как наиболее частое сердечное-сосудистое заболевание возникла у 4 % больных, получавших дегареликс, в сравнении с 10 % больных, получавших лейпролид. Ишемия миокарда и инфаркт миокарда отмечены по 2 % случаев в группе лейпролида и менее чем по 1 % случаев в группе дегареликса. Сердечная недостаточность зафиксирована в 1 % случаев при использовании дегареликса и в 2 % случаев при применении лейпролида. Суправентрикулярные аритмии выявлены у 2 % больных группы дегареликса и у 4 % больных группы лейпролида. Другие типы аритмии встречались в ≤1 % случаев в обеих группах [17].

Пороговое значение уровня тестостерона 0,5 нг/мл принято Европейской ассоциацией урологов (EAU), однако уровень 0,20 нг/мл считается более предпочтительным [18]. В исследовании G. Geiges и соавт. с участием 1010 пациентов в 138 урологических клиниках Германии дегареликс приводил к быстрому снижению уровня тестостерона до 0,19 нг/мл через 1 мес ($n$ = 217). Уровень тестостерона <20 нг/мл сохранялся в течение первых 24 мес у всех пациентов (медиана 0,13 нг/мл через 24 мес ($n$ = 18)). Средний уровень тестостерона у пациентов с исходными метастатическими заболеваниями составлял 0,2 нг/мл через 1 мес ($n$ = 92) и 0,13 нг/мл через 12 мес ($n$ = 20) [19].

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность кастрационной терапии с применением препарата дегареликс в реальной клинической практике и в различных клинических ситуациях.

## Материалы и методы

В исследование были включены 132 больных из 13 онкологических центров России в рамках разработанного и утвержденного локальным этическим комитетом (комитет по этике при МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале НМИЦ радиологии, протокол заседания №9 от 19.10.2021) протокола наблюдательного клинического исследования. Исследование являлось неинтервенционным (наблюдательным), ретроспективно-проспективным, открытым, многоцентровым и нерандомизированным. В соответствии с дизайном данного наблюдательного исследования в протокол включали больных гормоночувствительным РПЖ, которым показано проведение кастрационной терапии, направленной на супрессию нативного уровня тестостерона. В зависимости от конкретной клинической ситуации больные были распределены на 3 группы.

Группа А включила 52 (39,4 %) больных с первично выявленным метастатическим гормоночувствительным РПЖ, которым показано проведение комбинированного лекарственного лечения с применением кастрационной терапии в качестве одного из компонентов. Больным данной группы перед началом комбинированного лечения проводили терапию препаратом дегареликс на протяжении 3 мес. В 1-й месяц лечения использовали индукционную стартовую дозу дегареликса 240 мг на 1 мес с последующим ежемесячным введением препарата в дозе 80 мг во 2-й и 3-й месяцы терапии. Назначение 2-го компонента комбинированной терапии осуществлялось на усмотрение врача, проводящего исследование (применяли комбинацию с доцетакселом, или энзалутамидом, или апалутамидом), через 3 мес с момента начала терапии препаратом дегареликс после оценки эффективности данного лечения с учетом факторов прогноза заболевания и его распространенности. Продолжение терапии дегареликсом на фоне комбинированного лечения являлось возможным, но не обязательным. Контроль уровня тестостерона в этой группе больных определяли до начала гормональной терапии дегареликсом, через 7 дней после выполненной инъекции дегареликса в индукционной дозе 240 мг, а также через 30, 60 и 90 дней после инъекций препарата на фоне поддерживающих введений в дозе 80 мг ежемесячно. Уровень ПСА определяли до начала терапии, через 30, 60 и 90 дней после 1-й инъекции препарата.

Группа В включила 43 (32,6 %) пациентов с локализованным или местно-распространенным РПЖ промежуточного или высокого риска прогрессирования, которым проведено гормонолучевое лечение: кастрационная терапия в комбинации с лучевой терапией (дистанционной лучевой терапией, брахитерапией или сочетанной лучевой терапией). Больным данной группы перед выполнением запланированной лучевой терапии проводили лекарственную терапию препаратом дегареликс на протяжении 3 мес. В 1-й месяц лечения использовали индукционную стартовую дозу дегареликса 240 мг на 1 мес с последующим ежемесячным введением препарата в дозе 80 мг во 2-й и 3-й месяцы терапии. Продолжение лекарственной терапии дегареликсом на фоне и после проведенного лучевого лечения являлось возможным, но не обязательным. Контроль уровня тестостерона определяли до начала неоадъювантной гормональной терапии, через 7 дней после выполненной инъекции дегареликса в индукционной дозе 240 мг, а также через 30, 60 и 90 дней после инъекций препарата на фоне поддерживающих введений

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

в дозе 80 мг ежемесячно. Уровень ПСА определяли до начала гормональной терапии, через 30, 60 и 90 дней после 1-й инъекции препарата.

Группа С включила 37 (28 %) больных РПЖ, перенесших хирургическое лечение, с наличием метастазов в лимфатических узлах, выявленных по результатам планового морфологического исследования послеоперационного материала. Больным данной группы после хирургического лечения после получения результатов планового морфологического исследования в случае обнаружения метастатического поражения лимфатических узлов проводили немедленную адъювантную терапию с применением препарата дегареликс на протяжении 3 мес. В 1-й месяц лечения использовали индукционную стартовую дозу дегареликса 240 мг на 1 мес с последующим ежемесячным введением препарата в дозе 80 мг во 2-й и 3-й месяцы терапии. Дальнейшее продолжение адъювантной лекарственной терапии препаратом дегареликс до 6–9 мес определялось на усмотрение лечащего врача и являлось возможным, но не обязательным. Контроль уровня тестостерона определяли до операции, через 7 дней после выполненной инъекции препарата дегареликс в индукционной дозе 240 мг (после получения результатов гистологического заключения), а также через 30, 60 и 90 дней после начала гормональной терапии. Уровень ПСА определяли до операции, а также через 30, 60 и 90 дней после нее.

В группе больных с первично выявленным метастатическим РПЖ (группа А) большой объем метастатического поражения отмечен у 36 (69,2 %) больных, малый объем – у 16 (30,8 %).

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 69,2 ± 5,7 (52–79) года: в группе А – 71,5 ± 5,8 (61–81) года, в группе В – 69,5 ± 6,4 (58–79) года, в группе С – 62,3 ± 6,6 (51–69) года. Статистически достоверных различий по возрасту в группах не отмечено ($p = 0,09$).

В группе А средний уровень ПСА до начала терапии на момент установления диагноза был статистически значимо выше, чем в группах В и С ($p < 0,0001$). Так, уровень ПСА в группе А составлял 984,3 ± 675,7 (57,3–2893) нг/мл, в группе В – 46,2 ± 22,5 (6,3–146) нг/мл, в группе С – 15,3 ± 11,2 (3,3–45,7) нг/мл.

Распределение больных в зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона представлено в таблице.

Как видно из таблицы, у большинства больных всех 3 групп преобладали низкодифференцированные опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3). Статистически значимых различий в группах не отмечено ($p = 0,4$).

Средний уровень тестостерона до начала гормональной терапии во всех 3 группах существенно не отличался: в группе А он составил 458 ± 74,6 нг/дл, в группе В – 475 ± 82,3 нг/дл, в группе С – 498 ± 77,1 нг/дл ($p = 0,26$).

## Результаты

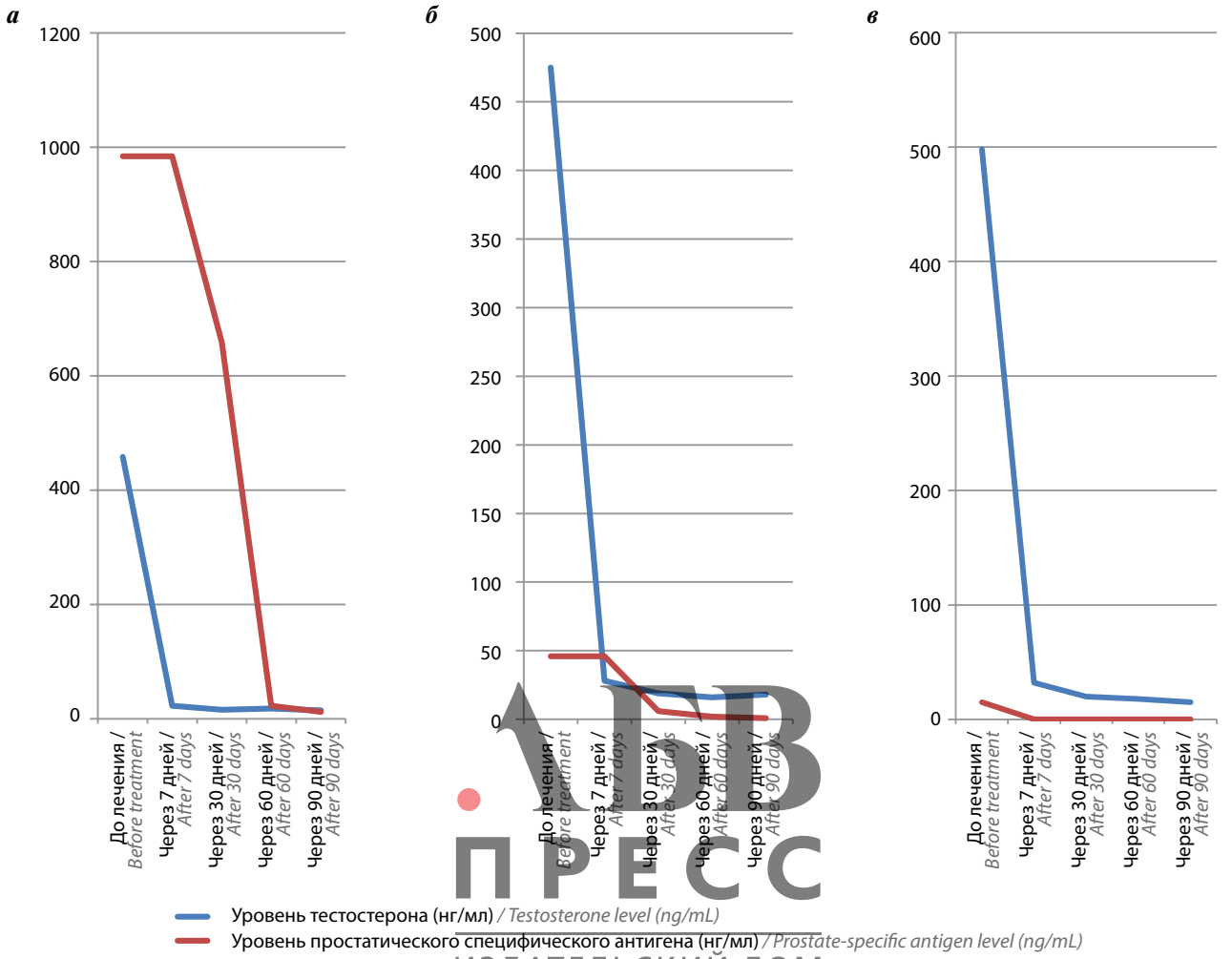
Гормональная терапия препаратом дегареликс продемонстрировала выраженный, быстрый и стойкий эффект по достижению кастрационных значений уровня тестостерона во всех группах больных (см. рисунок).

При применении дегареликса в качестве одного из компонентов гормональной терапии в группе пациентов с первичным метастатическим процессом (группа А) отмечено достижение кастрационного уровня тестостерона ≤20 нг/дл у 49 (94,2 %) больных уже через 7 дней с момента 1-й выполненной инъекции в индукционной дозе 240 мг. Среднее значение уровня тестостерона в этой группе больных через 7 дней после индукционной инъекции в дозе 240 мг составило 23,8 ± 12,2 нг/дл, через 30 дней – 16,5 ± 3,4 нг/дл, через 60 дней – 18,2 ± 2,2 нг/дл, через 90 дней – 15,8 ± 3,9 нг/дл. Через 1 мес после первоначальной инъекции препарата у всех

*Дифференцировка опухоли по шкале Глисона у больных, включенных в исследование, n (%)*
*Gleason scores in patients included in the study, n (%)*

| Сумма баллов по шкале Глисона<br>Total Gleason score | Группа А (больные с первично выявленными метастазами)<br>Group A (patients with metastases diagnosed before the primary tumor) | Группа В (гормонолучевое лечение)<br>Group B (hormone therapy + radiotherapy) | Группа С (больные с метастазами в лимфатических узлах после радикальной простатэктомии)<br>Group C (patients with lymph node metastases after radical prostatectomy) |
|---|---|---|---|
| ≤6 | 1 (1,9) | 8 (18,7) | 1 (2,7) |
| 7 (3 + 4) | 16 (30,8) | 13 (30,2) | 12 (32,4) |
| 7 (4 + 3) | 21 (40,4) | 13 (30,2) | 15 (40,6) |
| 8–10 | 14 (26,9) | 9 (20,9) | 9 (24,3) |
| *Всего*<br>*Total* | 52 (39,4) | 43 (32,6) | 37 (28) |

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ




ЛБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

*Динамика уровней тестостерона и простатического специфического антигена в процессе терапии препаратом дегареликс: а – в группе А; б – в группе В; в – в группе С. Ось ординат отражает условные единицы измерения – нг/дл для тестостерона и нг/мл для простатического специфического антигена*

*Dynamics of testosterone and prostatespecific antigen levels during degarelix therapy: a – in group A; б – in group B; в – in group C. The y-axis reflects conventional units of measurement – ng/mL for testosterone and ng/mL for prostate specific antigen*

больных группы А достигнут кастрационный уровень тестостерона ≤20 нг/мл, сопоставимый со значениями, достигаемыми при проведении хирургической кастрации. Поддерживающие ежемесячные инъекции дегареликса в дозе 80 мг каждые 28 дней позволили добиться стойкой редукции уровня тестостерона на протяжении последующих месяцев терапии до уровней ≤20 нг/мл. Ни у одного больного не зарегистрировано повышения уровня тестостерона >20 нг/мл по результатам ежемесячных контрольных анализов крови (см. рисунок).

В группе В через 7 дней после индукционной первоначальной инъекции дегареликса кастрационные значения уровня тестостерона ≤20 нг/дл отмечены у 37 (86,1 %) больных. Средняя концентрация тестостерона в группе В через 7 дней после инъекции составила 28,2 ± 8,9 нг/дл, через 30 дней – 19,4 ± 2,5 нг/дл, через 60 дней – 16,7 ± 3,5 нг/дл, через 90 дней – 18,1 ± 2,2 нг/дл. Концентрация тестостерона ≤20 нг/мл через 1 мес после первоначальной инъекции дегареликса отмечена у 97,7 % больных, повышения уровня тестостерона >20 нг/мл не зафиксировано (см. рисунок).

В группе С через 7 дней после индукционной первоначальной инъекции дегареликса кастрационные значения уровня тестостерона ≤20 нг/дл наблюдались у 31 (83,8 %) больного. Средняя концентрация тестостерона в группе С через 7 дней после инъекции составила 32,7 ± 9,5 нг/дл, через 30 дней – 19,0 ± 2,7 нг/дл, через 60 дней – 18,2 ± 2,2 нг/дл, через 90 дней – 15,6 ± 2,9 нг/дл. Концентрация тестостерона ≤20 нг/мл через 1 мес после первоначальной инъекции дегареликса отмечена у 97,3 % больных, повышения уровня тестостерона >20 нг/мл за период лечения препаратом на протяжении 3 мес не выявлено (см. рисунок).

Динамика уровня ПСА в процессе терапии препаратом дегареликс в группах больных также представлена на рисунке.

В группе А через 30 дней после инъекции дегареликса средний уровень ПСА составил 658,6 ± 362,1 нг/мл, через 60 дней – 23,8 ± 22,9 нг/мл, через 90 дней – 12,6 ± 14,2 нг/мл.

В группе В средний уровень ПСА через 30 дней после инъекции составил 6,4 ± 5,2 нг/мл, через 60 дней – 1,5 ± 1,9 нг/мл, через 90 дней – 0,9 ± 1,8 нг/мл.

В группе С через 30 дней после инъекции дегареликса средний уровень ПСА составил 0,2 ± 0,3 нг/мл, через 60 дней – 0,1 ± 0,1 нг/мл, через 90 дней – 0,07 ± 0,04 нг/мл.

Переносимость терапии препаратом дегареликс во всех группах больных была удовлетворительной. Наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты во всех группах были связаны непосредственно с проводимой андрогендепривационной терапией, направленной на супрессию нативного уровня тестостерона. Так, приливы и чувство жара отмечены у 68 (51,5 %) больных, при этом во всех случаях наблюдались проявления I–II степеней токсичности в соответствии с классификацией CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) и не требовали редукции дозы или отмены терапии. Снижение либидо и эректильная дисфункция отмечены у 122 (92,4 %) пациентов, которые указали на данный факт как однозначно связанный с механизмом действия препарата и его эффективностью в отношении снижения уровня тестостерона. Боль и чувство жжения в области инъекции препарата наблюдались у 12 (9,1 %) больных, еще 22 (16,7 %) пациента отметили уплотнение в зоне выполненной инъекции.

В целом все больные, принявшие участие в исследовании, отметили хорошую переносимость дегареликса. Все пациенты удовлетворительно перенесли 3 мес гормональной терапии данным препаратом, отмены и редукции дозы не потребовалось ни у одного больного.

Таким образом, данные литературы и нашего наблюдательного исследования демонстрируют высокую эффективность, безопасность и удовлетворительную переносимость препарата дегареликс при проведении гормонального лечения у больных РПЖ в различных клинических ситуациях как в качестве одного из компонентов комбинированной гормональной терапии у больных с первичным метастатическим процессом, так и в самостоятельном режиме у пациентов с локализованным и местно-распространенным заболеванием. Токсичность терапии была минимальной, побочные эффекты явились ожидаемыми и связанными с основным механизмом действия препарата, демонстрирующим его эффективность в отношении супрессии уровня тестостерона, и не требовали отмены гормонального лечения.

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
2. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941;19:293–7.
3. Crawford E.D. Hormonal therapy in prostate cancer: historical approaches. Rev Urol 2004;6(Suppl 7): S3–11.
4. Грицкевич А.А., Медведев В.Л., Теплов А.А. и др. Современные возможности антагонистов лютеинизирующего гормона-рилизинг-гормона третьего поколения в лечении гормоночувствительного рака предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;3(6):63–71. [Gritskevich A.A., Medvedev V.L., Teplov A.A. et al. The current abilities of third-generation luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of hormone-responsive prostate cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2014;3(6):63–71. (In Russ.)].
5. Persson B.E., Olesen T.K., Jensen J.K. Degarelix: a new approach for the treatment of prostate cancer. Neuroendocrinology 2009;90(3):235–44. DOI: 10.1159/000228832
6. Mongiat-Artus P., Teillac P. Abarelix: the first gonadotrophin-releasing hormone antagonist for the treatment of prostate cancer. Expert Opin Pharmacother 2004;5(10):2171–9. DOI: 10.1517/14656566.5.10.2171
7. Frampton J.E., Lyseng-Williamson K.A. Degarelix. Drugs 2009;69(14):1967–76. DOI: 10.2165/10484080-000000000-00000
8. Steinberg M. Degarelix: a gonadotropin releasing hormone antagonist for the management of prostate cancer. Clin Ther 2009;31:2312–31. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.11.009
9. White R., Schwach G., Schteingart C. Degarelix, a unique, sustained-release depot GnRH blocker with a long duration of action. 1st European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers. Barcelona, 24 November 2007. Abstract P92. Available at: http://www.emucbarcelona2007.org/fileadmin/user_upload/downloads/EMUC_Binnen.pdf (accessed 31 July 2012).
10. Gittelman M., Pommerville P.J., Persson B.E. et al. A 1-year, open label, randomized phase II dose finding study of degarelix for the treatment of prostate cancer in North America. J Urol 2008;180(5):1986–92. DOI: 10.1016/j.juro.2008.07.033
11. Van Poppel H., Tombal B., de la Rosette J.J. et al. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker – results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. Eur Urol 2008;54(4):805–13. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.04.065
12. Ozono S., Ueda T., Hoshi S. et al. The efficacy and safety of degarelix, a GnRH antagonist: a 12-month, multicentre, randomized, maintenance dose-finding phase II study in Japanese patients with prostate cancer. Jpn J Clin Oncol 2012;42(6):477–84. DOI: 10.1093/jjco/hys035

13. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in prostate cancer patients. BJU Int 2008;102(11):1531–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x
14. Hosseini S.A., Rajabi F., Akbari Sari A. et al. Degarelix for the treatment of advanced prostate cancer compared with GnRh-Agonists: a systematic review and meta-analysis. Med J Islam Repub Iran 2016;30:317.
15. Sun Y., Xie L., Xu T. et al. Efficacy and safety of degarelix in patients with prostate cancer: results from a phase III study in China. Asian J Urol 2020;7(3):301–8. DOI: 10.1016/j.ajur.2019.09.003
16. Sciarra A., Fasulo A., Ciardi A. et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix *versus* gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. Medicine 2016;95(27):e3845. DOI: 10.1097/MD.0000000000003845
17. Smith M., Klotz L., Persson B.E. et al. Cardiovascular safety of degarelix: results from a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel-group phase III trial in patients with prostate cancer. J Urol 2010;184(6):2313–9. DOI: 10.1016/j.juro.2010.08.012
18. European association of urology (EAU) Guidelines on prostate cancer. 2016. MT/W/0001/pdWS/001.
19. Geiges G., Harms T., Rodemer G. et al. Degarelix therapy for prostate cancer in a real-world setting: experience from the German IQUO (Association for Uro-Oncological Quality Assurance) Firmagon® registry. BMC Urol 2015;15122. DOI: 10.1186/s12894-015-0116-4

**Вклад авторов**
К.М. Нюшко: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи;
В.М. Перепухов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
И.М. Шевчук, В.А. Атдуев, А.Б. Здобников, В.Б. Венскель, Э.В. Гурин, А.В. Еременко, И.В. Белов, В.Д. Гаврилова, Р.М. Исмаков, Д.Г. Прохоров, Р.В. Никитин, Е.А. Усынин, Е.И. Копыльцов, О.В. Леонов, А.О. Леонова: написание текста рукописи.
**Authors' contributions**
K.M. Nyushko: developing the article design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
B.Ya. Alekseev: developing the article design;
V.M. Perepukhov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
I.M. Shevchuk, V.A. Atduev, A.B. Zdobnikov, V.B. Venskel, E.V. Gurin, A.V. Eremenko, I.V. Belov, V.D. Gavrilova, R.M. Ismakov, D.G. Prokhorov, R.V. Nikitin, E.A. Usinin, E.I. Kopyltsov, O.V. Leonov, A.O. Leonova: article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
К.М. Нюшко / K.M. Nyushko: https://orcid.org/0000-0002-4171-6211
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: https://orcid.org/0000-0002-3398-4128
В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: https://orcid.org/0000-0001-7280-2553
И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: https://orcid.org/0000-0002-6877-0437
В.А. Атдуев / V.A. Atduev: https://orcid.org/0000-0003-4478-7282
В.Б. Венскель / V.B. Venskel: https://orcid.org/0000-0002-0684-674X
Э.В. Гурин / E.V. Gurin: https://orcid.org/0000-0002-9448-4768
А.В. Еременко / A.V. Eremenko: https://orcid.org/0000-0001-7603-1274
Р.М. Исмаков / R.M. Ismakov: https://orcid.org/0000-0003-3516-5879
Д.Г. Прохоров / D.G. Prokhorov: https://orcid.org/0000-0001-5795-337X
Е.А. Усынин / E.A. Usinin: https://orcid.org/0000-0001-7127-0188
Е.И. Копыльцов / E.I. Kopyltsov: https://orcid.org/0000-0003-3165-9118
О.В. Леонов / O.V. Leonov: https://orcid.org/0000-0001-6667-7135
А.О. Леонова / A.O. Leonova: https://orcid.org/0000-0001-9938-7038

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**
Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Протокол № 9 от 19.10.2021.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
**Compliance with patient rights and principles of bioethics**
The study protocol was approved by the local ethics committee of P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 9 dated 19.10.2021.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 19.04.2022. **Принята к публикации:** 24.05.2022.
**Article submitted:** 19.04.2022. **Accepted for publication:** 24.05.2022.

ЛБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-111-122

CC BY 4.0

# Эпидемиология и естественное течение неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в российской популяции

**Б.Я. Алексеев[1, 2], К.М. Нюшко[1, 2], Р.А. Гафанов[3], А.А. Киричек[4], Ю.В. Анжиганова[5], Е.И. Копыльцов[6], Ю.Ю. Сундуй[7], Е.Д. Пашанов[8], А.Н. Петюшин[8], В.Б. Матвеев[9]**

*[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;*
*[2]Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;*
*[3]ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;*
*[4]ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, пос. Истра, 27;*
*[5]КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;*
*[6]БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;*
*[7]ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1;*
*[8]Медицинский отдел, компания Janssen, подразделение фармацевтических товаров ООО «Джонсон & Джонсон»; Россия, 121614 Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 2;*
*[9]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24*

**Контакты:** Борис Яковлевич Алексеев *byalekseev@mail.ru*

ЛБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

**Цель исследования** – изучение клинического и демографического профиля пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ) в России с оценкой времени прогрессирования до стадии M1 и клинических подходов к лечению нмКРРПЖ в условиях повседневной медицинской практики до и после прогрессирования до M1.

**Материалы и методы.** В многоцентровое неинтервенционное эпидемиологическое исследование были включены 200 пациентов с подтвержденным диагнозом нмКРРПЖ в период с 2019 по 2020 г. В рамках исследования проведены 2 визита: в начале и через 6 мес. Из 200 пациентов 9 мужчин были исключены из анализа, представленного в настоящей статье: у 1 пациента отсутствовала информация о критериях включения, 1 пациент не соответствовал критериям включения, 7 пациентов не прошли визит 2. Таким образом, данные представлены для 191 пациента.

**Результаты и заключение.** Средний возраст пациентов – 74,3 (55–91) года. У 72 % (137/191) пациентов имелась группа инвалидности. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертензия ($n$ = 115) и гиперхолестеринемия ($n$ = 56). Медиана времени от диагностики рака предстательной железы до развития кастрационной резистентности (постановки диагноза нмКРРПЖ) составила 75 мес. Надир простатического специфического антигена (ПСА) (в среднем 0,37 нг/мл) достигался через 15 мес терапии рака предстательной железы (медиана времени достижения надира ПСА). Время удвоения ПСА в большинстве случаев (47,6 %; 91/191) было менее 6 мес, у 18,8 % (36/191) пациентов зарегистрировано время удвоения ПСА более 10 мес.

**Ключевые слова:** неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, время удвоения простатического специфического антигена, антиандроген нового поколения, андрогендепривационная терапия

**Для цитирования:** Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Гафанов Р.А. и др. Эпидемиология и естественное течение неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в российской популяции. Онкоурология 2022;18(2):111–22. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-111-122

# Epidemiology and natural history of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia

***B.Ya. Alekseev[1, 2], K.M. Nyushko[1, 2], R.A. Gafanov[3], A.A. Kirichek[4], Yu.V. Anzhiganova[5], E.I. Kopyltsov[6], Yu.Yu. Sundui[7], E.D. Pashanov[8], A.N. Petyushin[8], V.B. Matveev[9]***

*[1]National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;*
*[2]Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;*
*[3]Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia;*
*[4]Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow region 143423, Russia;*
*[5]A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;*
*[6]Omsk Clinical Oncology Dispensary; Build. 1, 9 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;*
*[7]City Clinical Cancer Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia;*
*[8]Medical Department, Janssen, pharmaceutical companies of Johnson & Johnson; Build. 2, 17 Krylatskaya St., Moscow 121614, Russia;*
*[9]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia*

**Contacts:** Boris Yakovlevich Alekseev *byalekseev@mail.ru*

**Aim.** To study the clinical and demographic profile of patients with non-metatstatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) and clinical approaches to the treatment of nmCRPC in the context of daily medical practice before and after progression M1 stage.

**Materials and methods.** The multicenter non-interventional epidemiological study were included 200 patients with a documented diagnosis of nmCRPC from 2019 to 2020. Each patient visited twice: start and after 6 months. Of the 200 patients included, 9 were excluded from the analysis presented in this article: 1 patient had no information on inclusion criteria, 1 patient did not meet the inclusion criteria, 7 patients did not attend visit 2. Thus, data are presented for 191 patients.

**Results and conclusion.** The median age was 74.3 years (range 55 to 91). 72 % (137/191) had a disability group. The most common comorbidities were hypertension ($n$ = 115) and hypercholesterolemia ($n$ = 56). The median time from the diagnosis of prostate cancer to the development of castration resistance (diagnosis of nmCRPC) was 75 months. Prostate specific antigen (PSA) nadir (0.37 ng/ml on average) was achieved after 15 months of prostate cancer therapy (median time to reach PSA nadir). At the same time, PSA doubling time in most cases (47.6 %; 91/191) was less than 6 months, 18.8 % of persons (36/191) had PSA doubling time for more than 10 months.

**Keywords:** non-metastatic castration-resistant prostate cancer, prostate-specific antigen doubling time, new generation antiandrogen, androgen deprivation therapy

**For citation:** Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Gafanov R.A. et al. Epidemiology and natural history of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):111–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-111-122

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. рак предстательной железы (РПЖ) составил 7,3 % случаев от числа злокачественных новообразований в общей популяции и занял 3-е место среди диагностируемых онкологических заболеваний, уступая только раку легкого и колоректальному раку (11,4 и 10,0 % соответственно) [1]. РПЖ является 2-м по частоте злокачественным новообразованием у мужчин в мире. В 2018 г. он был впервые выявлен у 1276106 пациентов и стал причиной 358989 смертей (3,8 % всех смертей от рака у мужчин) [2].

Заболеваемость РПЖ существенно различается в странах с высоким и низким уровнем жизни: 37,5 и 11,3 на 100 тыс. населения соответственно. Регионы с самыми высокими показателями – Северная и Западная Европа, Карибский бассейн, Австралия и Новая Зеландия, Северная Америка и Южная Африка; с самыми низкими показателями – Азия и Северная Африка [3].

Известно, что заболеваемость РПЖ и смертность от него коррелируют с увеличением возраста: средний возраст на момент постановки диагноза составляет 66 лет [4]. При этом в мире увеличивается частота заболевания среди более молодых лиц [5]. В 2008 г. средний возраст больных составил 70,3 года, в 2018 г. – 69,5 года [6].

По данным Международного агентства по изучению рака (подразделение Всемирной организации здравоохранения), к 2040 г. ожидается рост заболеваемости РПЖ до более чем 2 млн новых случаев в год при незначительном изменении смертности (увеличение на 1,05 %) [7].

Заболеваемость РПЖ среди населения России сопоставима с мировыми тенденциями. С 2010 до 2020 г.

распространенность РПЖ увеличилась с 76,1 до 183,4 на 100 тыс. населения [8].

По данным МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии, за 2020 г. зарегистрировано 33 707 впервые выявленных случаев РПЖ. В 96,6 % случаев диагноз подтвержден морфологически, у 30,5 % пациентов – выявлен активно, что говорит о повышении качества диагностики. В 2010 г. морфологическое подтверждение диагноза имело место в 90,2 % случаев, активное выявление – в 8,9 % [8].

С 2010 до 2020 г. удельный вес I–II стадий РПЖ на момент диагностики повысился с 44,9 до 60,7 %, III стадии снизился с 35,4 до 18,0 %. Летальность больных РПЖ в течение года с момента установления диагноза составила 6,8 % в 2020 г. по сравнению с 12,3 % в 2010 г. На конец 2020 г. число пациентов с РПЖ под диспансерным наблюдением составило 6,8 % из всего контингента, находящегося на учете в онкологических учреждениях [8].

Рак предстательной железы может протекать бессимптомно и иметь «стертую» картину. Наиболее частые симптомы – никтурия, затрудненное и учащенное мочеиспускание, связанное с гипертрофией предстательной железы [9]. Поздние стадии заболевания могут проявляться задержкой мочи и болями в спине, поскольку осевой скелет является типичной локализацией метастазов [10].

Достаточно часто РПЖ выявляют на основании повышения уровня простатического специфического антигена (ПСА) более 4 нг/мл. Однако это обследование не обладает достаточно высокой специфичностью, «золотым стандартом» диагностики считается биопсия ткани предстательной железы [11].

Выбор тактики лечения РПЖ зависит от стадии заболевания, риска прогрессирования и ожидаемой продолжительности жизни пациента. Наиболее распространенным методом лечения на ранних стадиях заболевания является радикальная простатэктомия или лучевая терапия (ЛТ). Однако у значительного процента пациентов это не позволяет достичь ремиссии [12]. При прогрессировании заболевания, выявлении метастазов и неоперабельных опухолях основой лечения становится андрогендепривационная терапия (АДТ) для достижения кастрационного уровня тестостерона и подавления роста концентрации ПСА [13].

У подавляющего большинства пациентов, получающих АДТ, со временем развивается резистентность к кастрационной терапии, что проявляется ростом уровня ПСА в сыворотке крови. Это признак того, что заболевание стало кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ). В своем течении он подразделяется на неметастатическую (нмКРРПЖ) и метастатическую (мКРРПЖ) формы [14, 15].

Своевременная диагностика и оценка прогноза играют ключевую роль в выборе правильной тактики ведения пациента и коррекции терапии. Благодаря удобству и доступности интерес представляет оценка динамики лабораторных показателей. Значительно более информативными, чем уровень ПСА, являются время удвоения ПСА (ВУПСА), надир ПСА (минимальное значение уровня ПСА в ходе лечения) и скорость достижения надира ПСА [16].

Оценивают ВУПСА при биохимическом рецидиве после радикального лечения [17], для отбора пациентов в группу активного наблюдения и определения необходимости начала лечения [18, 19].

У пациентов с ВУПСА менее 6 мес отмечался наиболее высокий риск развития костных метастазов [20]. ВУПСА более 8 мес ассоциировано с меньшей выживаемостью без костных метастазов [21], а при ВУПСА менее 10 мес требуется внедрение новых лекарственных опций для повышения общей выживаемости и срока жизни без прогрессирования [18, 19].

Андрогенные рецепторы играют важную роль в развитии кастрационной резистентности и прогрессировании РПЖ. Однако антиандрогенные препараты 1-го поколения и в целом АДТ 2-й линии не показали желаемой эффективности в клинических исследованиях [22]. В течение 2 лет на фоне изолированной АДТ у 46 % пациентов с нмКРРПЖ выявляются костные метастазы, а летальность достигает 20 % [23].

Таким образом, существует серьезная потребность в более внимательном изучении пациентов с КРРПЖ и разработке новых методов профилактики развития метастазов в этой группе.

**Цель исследования** – изучение клинического и демографического профиля пациентов с нмКРРПЖ, получающих лечение в условиях рутинной медицинской практики, с оценкой времени до развития метастазов.

## Материалы и методы

**Дизайн.** Проведено неинтервенционное многоцентровое эпидемиологическое наблюдательное исследование с участием 13 центров, расположенных в разных регионах России. В период с 2019 по 2020 г. в исследование были включены 200 пациентов. В рамках исследования проведены 2 визита: в начале и через 6 мес.

**Популяция и критерии включения.** Критериями включения явились подтвержденный диагноз нмКРРПЖ, установленный не более чем за 1 год до начала исследования; возраст 18 лет и более; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Из 200 пациентов 9 мужчин были исключены из анализа, представленного в настоящей статье: у 1 пациента отсутствовала информация о критериях включения, 1 пациент не соответствовал критериям включения, 7 пациентов не прошли визит 2. Таким образом, данные представлены для 191 пациента.

**Переменные.** Исходно анализировали возраст, рост, массу тела, статус инвалидности, наличие сопутствующих

ЛЕВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

заболеваний, семейный онкологический анамнез, давность постановки диагноза РПЖ и анамнез заболевания, методы оценки первичной опухоли, стадию по классификации TNM, степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона, группу риска развития биохимического рецидива (в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU)), ВУПСА, полученное пациентом лечение (хирургическое, ЛТ, гормональная терапия), надир ПСА и срок достижения надира от начала лечения, уровни ПСА и тестостерона на момент установки диагноза РПЖ и нмКРРПЖ, методы диагностики нмКРРПЖ, статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) на момент включения.

На визите 2 (через 6 мес) учитывали статус по шкале ECOG, уровни ПСА и тестостерона, число пациентов с развившимся мКРРПЖ, локализацию метастазов, методы диагностики мКРРПЖ, характер терапии, которую получали пациенты с мКРРПЖ. Дополнительно оценивали безопасность: нежелательные явления, случаи и причины смерти.

**Статистическую обработку** проводили посредством стандартных библиотек языка R с использованием методов описательной статистики. Количественные переменные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего (M), минимальных и максимальных значений и медианы (Me). Количественные переменные, имеющие распределение, отличное от нормального (время между событиями), представлены в виде медиан (Me) и минимальных и максимальных значений. Характеристики пациентов и качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Внутригрупповые сравнения проведены с помощью двустороннего критерия Вилкоксона для связанных выборок.

## Результаты

В анализ вошли данные 191 мужчины. Средний возраст составил 74,3 (55–91) года. У 72 % (137/191) пациентов имелась группа инвалидности.

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертензия ($n$ = 115) и гиперхолестеринемия ($n$ = 56). Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Данные о семейном анамнезе пациентов представлены в табл. 2. Родственников 1-й и 2-й линий с онкологическими заболеваниями (всего таких родственников было 27) имели 13 % (24/191) пациентов. У 2,6 % (5/191) пациентов зафиксированы случаи РПЖ в семье.

При постановке диагноза КРРПЖ большая часть пациентов имели III стадию заболевания, при оценке опухоли по классификации TNM преобладали стадии T3 (53,4 %), N0 (83,7 %) и M0 (99 %). По гистологической степени дифференцировки наиболее часто (30,3 %) встречались опухоли с суммой баллов

**Таблица 1.** *Исходные характеристики пациентов (n = 191)*
**Table 1.** *Baseline patient's characteristics (n = 191)*

| Показатель<br>Parameter | Значение<br>Value |
|---|---|
| Возраст, лет:<br>Age, years: | |
| M | 74,3 |
| min–max | 55–91 |
| Me | 74,0 |
| Масса тела, кг:<br>Body weight, kg: | |
| M | 84,7 |
| min–max | 50–137 |
| Me | 83,0 |
| Рост, см:<br>Height, cm: | |
| M | 172,4 |
| min–max | 156–194 |
| Me | 172,0 |
| Наличие инвалидности, *n* (%)<br>Disability, *n* (%) | 137 (72,0) |
| Сопутствующие заболевания, *n* (%):<br>Concomitant diseases, *n* (%): | 133 (69,6) |
| гипертензия<br>essential hypertension | 115 (86,5) |
| гиперхолестеринемия<br>hypercholesterolemia | 56 (42,1) |
| ишемическая болезнь сердца<br>cardiac ischemia | 40 (30,1) |
| сердечная недостаточность<br>heart failure | 33 (24,8) |
| сахарный диабет<br>diabetes mellitus | 17 (12,8) |
| острый инфаркт миокарда<br>acute myocardial infarction | 16 (12,0) |
| хроническое обструктивное заболевание легких<br>chronic obstructive pulmonary disease | 16 (12,0) |
| цереброваскулярное нарушение<br>cerebrovascular disorder | 12 (9,0) |
| остеохондроз позвоночника<br>spinal osteochondrosis | 7 (5,3) |
| рак ободочной кишки<br>colon cancer | 5 (3,8) |
| инфаркт мозга<br>cerebral infarction | 5 (3,8) |
| язва двенадцатиперстной кишки<br>duodenal ulcer | 4 (3,0) |
| задержка мочи<br>urinary retention | 4 (3,0) |
| фибрилляция и трепетание предсердий<br>atrial fibrillation and flutter | 4 (3,0) |
| кистозная болезнь почек<br>cystic kidney disease | 4 (3,0) |

***Примечание.*** *M – среднее значение; Me – медиана.*
***Note.*** *M – mean; Me – median.*

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

по шкале Глисона 7, сумма баллов ≥8 определялась у 13,6 % пациентов. В 75 % случаев пациенты имели средний риск биохимического рецидива (в соответствии с рекомендациями EAU) (табл. 3).

Гистологическое исследование и биопсию предстательной железы в целях верификации диагноза при оценке первичной опухоли выполняли в 99 % случаев, исследование биомаркеров – в 96 %, магнитно-резонансную томографию – в 56 %, компьютерную томографию – в 32 %, ультразвуковое исследование предстательной железы – в 90 %, позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, – в 2 % (см. табл. 3).

Данные о предшествующем хирургическом лечении (проводилось или нет) доступны для 159 из 191 пациента. Из них хирургическое лечение проведено 21 % (33/159) пациентов, радикальная простатэктомия – 82 % (27/33). Медиана времени от постановки диагноза РПЖ до операции составила 2 (0–123) мес.

Данные о ЛТ доступны для всех пациентов. ЛТ выполнена 45 % (86/191) пациентов, из них дистанционная ЛТ – 52 % (45/86). Медиана длительности ЛТ составила 2 (0–120) мес. Медиана времени от постановки диагноза до начала ЛТ – 7 (0–136) мес (табл. 4).

Гормональную терапию получили все участники исследования. Большинству пациентов (72 %; 137/191) были назначены агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ). Медиана длительности гормональной терапии до развития кастрационной резистентности составила 45 (4–157) мес. Около половины пациентов (43 %; 83/191) завершили гормональную терапию до начала исследования. Данные о причине завершения гормональной терапии доступны для 79 из 83 пациентов, завершивших терапию. Основная причина прекращения терапии – прогрессирование заболевания (81 %; 64/79) (см. табл. 4).

Все мужчины, включенные в исследование, на визите 1 имели статус по шкале ECOG от 0 до 2. На визите 2 состояние пациентов достоверно ухудшилось: большее число пациентов имели статус по шкале ECOG 2, у 1 пациента отмечен ECOG 3. Достоверность различий между группами определена помощью двустороннего критерия Вилкоксона для связанных выборок, установлено достоверное различие ($p = 0,04$) между визитами для уровня значимости 5 % (табл. 5).

Медиана времени от диагностики РПЖ до развития кастрационной резистентности (постановки диагноза нмКРРПЖ) составила 75 мес. Надир ПСА (в среднем 0,37 нг/мл) достигался через 15 мес терапии РПЖ (медиана времени достижения надира ПСА). При этом в большинстве случаев (47,6 %; 91/191) ВУПСА было <6 мес, только у 18,8 % (36/191) пациентов зарегистрировано ВУПСА >10 мес.

За время исследования у 10 % (20/191) пациентов с нмКРРПЖ развились метастазы. Медиана времени от момента постановки диагноза РПЖ до развития метастазов (M1) составила 60,5 мес, от момента постановки диагноза нмКРРПЖ до диагностики метастазов M1 – 7,5 мес. Основной локализацией метастазов были кости (70 %; 14/20). Основные характеристики течения заболевания в группе представлены в табл. 6.

**Таблица 2.** *Семейный анамнез*
**Table 2.** *Family history*

| Показатель<br>Parameter | *n* (%) |
|---|---|
| Онкологические заболевания в семейном анамнезе (*n* = 191):<br>Family history of cancer (*n* = 191): | |
| да<br>yes | 24 (13) |
| нет<br>no | 104 (54) |
| неизвестно<br>unknown | 63 (33) |
| Число родственников с онкологическими заболеваниями у пациентов с отягощенным семейным анамнезом (*n* = 24):<br>Number of relatives with cancer among patients with a family history of cancer (*n* = 24): | |
| 1 | 22 (92) |
| 2 | 1 (4) |
| 3 | 1 (4) |
| Родственники с онкологическими заболеваниями (*n* = 27) со стороны:<br>Relatives with a history of cancer (*n* = 27): | |
| матери<br>maternal side | 10 (37) |
| отца<br>paternal side | 17 (63) |
| Онкологические заболевания родственников (*n* = 27):<br>Family history of cancer (*n* = 27): | |
| базальноклеточный рак<br>basal cell carcinoma | 1 (4) |
| лейкоз<br>leukemia | 1 (4) |
| рак желудка<br>gastric cancer | 4 (15) |
| рак кожи<br>skin cancer | 1 (4) |
| рак легких<br>lung cancer | 8 (30) |
| рак матки<br>uterine cancer | 1 (4) |
| рак молочной железы<br>breast cancer | 4 (15) |
| рак предстательной железы<br>prostate cancer | 5 (19) |
| рак прямой кишки<br>rectal cancer | 1 (4) |
| рак толстой кишки<br>colon cancer | 1 (4) |

ЛЬВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

**Таблица 3.** *Клинические характеристики кастрационно-резистентного рака предстательной железы (n = 191)*

**Table 3.** *Clinical parameters of castration-resistant prostate cancer (n = 191)*

| Показатель<br>Parameter | *n* (%) |
|---|---|
| Стадия заболевания при постановке диагноза рака предстательной железы:<br>Stage of the disease at diagnosis of prostate cancer: | |
| I | 13 (7) |
| II | 67 (35) |
| III | 93 (49) |
| IV | 18 (9) |
| неизвестно<br>unknown | 0 |
| Категория T:<br>T stage: | |
| T1 | 12 (6,2) |
| T2 | 68 (35,6) |
| T3 | 102 (53,4) |
| T4 | 9 (4,8) |
| Категория N:<br>N stage: | |
| Nx | 11 (5,7) |
| N0 | 160 (83,7) |
| N1 | 20 (10,6) |
| Степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона):<br>Tumor differentiation grade (Gleason score): | |
| 1–6 | 51 (26,7) |
| 7 | 58 (30,3) |
| 8 | 29 (15,1) |
| 9–10 | 26 (13,6) |
| неизвестна<br>unknown | 27 (14,1) |
| Метод оценки первичной опухоли:<br>Method used for primary tumor assessment: | |
| компьютерная томография<br>computed tomography | 62 (32) |
| биопсия<br>biopsy | 190 (99) |
| гистология<br>histology | 190 (99) |
| биомаркеры<br>biomarkers | 184 (96) |
| магнитно-резонансная томография<br>magnetic resonance imaging | 107 (56) |
| ультразвуковое исследование<br>ultrasonography | 171 (90) |
| позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией<br>positron emission tomography-computed tomography | 4 (2) |
| Риск биохимического рецидива (в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU)):<br>Risk of biochemical recurrence (according to the European Association of Urology (EAU) Guidelines): | |
| низкий<br>low | 11 (6) |
| средний<br>intermediate | 144 (75) |
| высокий<br>high | 36 (19) |

**Таблица 4.** *Терапия больных РПЖ*

**Table 4.** *Therapy of patients with PCa*

| Показатель<br>Parameter | Значение<br>Value |
|---|---|
| Проведение хирургического лечения (*n* = 159), *n* (%)<br>Surgery (*n* = 159), *n* (%) | 33 (21) |
| Время от диагностики РПЖ до проведения хирургического лечения, Me (min–max), мес<br>Time between PCa diagnosis and surgery, Me (min–max), months | 2,0 (0–123) |
| Хирургическое лечение (*n* = 33), *n* (%):<br>Surgery(*n* = 33), *n* (%): | |
| радикальная простатэктомия<br>radical prostatectomy | 27 (82) |
| другое<br>other | 6 (18) |
| Проведение лучевой терапии (*n* = 191), *n* (%)<br>Radiotherapy (*n* = 191), *n* (%) | 86 (45) |
| Время от диагностики РПЖ до начала лучевой терапии, Me (min–max), мес<br>Time between PCa diagnosis and initiation of radiotherapy, Me (min–max), months | 7 (0–136) |
| Средняя длительность лучевой терапии, Me (min–max), мес<br>Mean duration of radiotherapy, Me (min–max), months | 2 (0–120) |
| Лучевая терапия (*n* = 86), *n* (%):<br>Radiotherapy (*n* = 86), *n* (%): | |
| дистанционная лучевая терапия<br>external beam radiotherapy | 45 (52) |
| неоадъювантная или адъювантная гормональная терапия + лучевая терапия<br>neoadjuvant or adjuvant hormone therapy + radiotherapy | 35 (41) |
| брахитерапия<br>brachytherapy | 6 (7) |
| Гормональная терапия (*n* = 191), *n* (%):<br>Hormone therapy (*n* = 191), *n* (%): | 191 (100) |
| терапия агонистом лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона<br>therapy with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist | 137 (72) |
| терапия антагонистом лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона<br>therapy with a luteinizing hormone-releasing hormone antagonist | 5 (3) |
| максимальная (комбинированная) андрогенная блокада<br>maximum (combined) androgen blockade | 44 (23) |
| антиандрогенная монотерапия<br>antiandrogen monotherapy | 2 (1) |
| орхэктомия<br>orchiectomy | 35 (18) |
| другая<br>other | 3 (2) |
| Длительность гормональной терапии, Me (min–max), мес<br>Duration of hormone therapy, Me (min–max), months | 45 (4–157) |

ЛЕГЕНДА ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

*Окончание табл. 4*
*End of table 4*

| Показатель<br>Parameter | Значение<br>Value |
|---|---|
| Пациенты, завершившие гормональную терапию, *n* (%)<br>Patients who discontinued hormone therapy, *n* (%) | 83 (43) |
| Причина завершения гормональной терапии (*n* = 79), *n* (%):<br>Cause of hormone therapy discontinuation (*n* = 79), *n* (%): | |
| прогрессирование<br>progressive disease | 64 (81) |
| хирургическая кастрация<br>surgical castration | 10 (13) |
| решение пациента<br>patient's decision | 3 (4) |
| нет данных<br>no data | 2 (3) |

***Примечание.*** *РПЖ – рак предстательной железы; Me – медиана.*
***Note.*** *PCa – prostate cancer; Me – median.*

**Таблица 5.** *Статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), n (%)*
**Table 5.** *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status, n (%)*

| Статус по ECOG<br>ECOG performance status | Визит 1 (*n* = 191)<br>Visit 1 (*n* = 191) | Визит 2 (*n* = 191)<br>Visit 2 (*n* = 191) |
|---|---|---|
| 0 | 65 (34) | 56 (29,3) |
| 1 | 117 (61) | 119 (62,3) |
| 2 | 9 (5) | 14 (7,3) |
| 3 | 0 | 1 (0,5) |
| 4 | 0 | 0 |
| 5 | 0 | 0 |
| Данные отсутствуют<br>No data | 0 | 1 (0,5) |

Лабораторные показатели пациентов представлены в табл. 7. Исходно высокие уровни ПСА (в среднем 36,97 нг/мл на момент постановки диагноза РПЖ) имели тенденцию к снижению на фоне лечения (в среднем 14,99 нг/мл на момент постановки диагноза нмКРРПЖ). На визите 2 уровень ПСА был ниже в группе лиц, у которых не развились метастазы, по сравнению с пациентами с метастазами (7,33 нг/мл против 43,37 нг/мл). Уровень тестостерона (в среднем 9,93 нг/мл на момент постановки диагноза РПЖ) также снижался на фоне лечения (в среднем 2,15 нг/мл на момент постановки диагноза нмКРРПЖ) и был выше в группе пациентов, у которых развились

**Таблица 6.** *Клиническая картина течения заболевания*
**Table 6.** *The clinical course of the disease*

| Показатель<br>Parameter | Значение<br>Value |
|---|---|
| Время от диагностики РПЖ до развития нмКРРПЖ, Me (min–max), мес<br>Time between PCa diagnosis and nmCRPC development, Me (min–max), months | 75 (8–254) |
| Время от начала терапии до достижения надира ПСА, Me (min–max), мес<br>Time between treatment initiation and achieving PSA nadir, Me (min–max), months | 15 (0–107) |
| Надир ПСА, нг/мл:<br>PSA nadir, ng/mL: | |
| M | 1,059 |
| min–max | 0–10 |
| Me | 0,37 |
| Время удвоения ПСА у пациентов с нмКРРПЖ (*n* = 191), *n* (%):<br>PSA doubling time in nmCRPC patients (*n* = 191), *n* (%): | |
| <6 мес<br><6 months | 91 (47,6) |
| 6–10 мес<br>6–10 months | 64 (33,5) |
| >10 мес<br>>10 months | 36 (18,8) |
| Число пациентов с метастазами M1 (*n* = 191), *n* (%)<br>Number of patients with metastasis M1 (*n* = 191), *n* (%) | 20 (10) |
| Время от диагностики РПЖ до диагностики метастазов M1, Me (min–max), мес<br>Time between PCa diagnosis and metastasis detection (M1), Me (min–max), months | 60,5 (15–222) |
| Время от диагностики нмКРРПЖ до диагностики метастазов M1, Me (min–max), мес<br>Time between nmCRPC diagnosis and metastasis detection (M1), Me (min–max), months | 7,5 (2–33) |
| Локализация метастазов (*n* = 20), *n* (%):<br>Location of metastases (*n* = 20), *n* (%): | |
| кости<br>bones | 14 (70) |
| легкие<br>lungs | 2 (10) |
| печень<br>liver | 2 (10) |
| средостение<br>mediastinum | 4 (20) |
| другая*<br>other* | 8 (40) |

**Забрюшинные, медиастинальные, тазовые, надключичные парааортальные лимфатические узлы, лимфатические узлы средостения.*
***Примечание.*** *РПЖ – рак предстательной железы; нмКРРПЖ – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ПСА – простатический специфический антиген; M – среднее значение; Me – медиана.*
**Retroperitoneal, mediastinal, pelvic, supraclavicular paraaortic, and mediastinal lymph nodes.*
***Note.*** *PCa – prostate cancer; nmCRPC – non-metastatic castration-resistant prostate cancer; PSA – prostate-specific antigen; M – mean; Me – median.*

ЛЕВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

метастазы, по сравнению с больными нмКРРПЖ без метастазов (4,66 нг/мл против 2,68 нг/мл) (см. табл. 7).

При анализе методов диагностики, используемых при уточнении характера заболевания, отмечено, что для нмКРРПЖ наиболее характерно проведение ультразвукового исследования (68 %; 130/191) и сцинтиграфии (79 %; 150/191), тогда как при выявлении мКРРПЖ ($n$ = 20) ультразвуковое исследование, как правило, дополнялось компьютерной томографией (80 %, 16/20) (табл. 8).

При диагностировании нмКРРПЖ у 156 (82 %) из 191 пациентов была проведена смена лечения.

После постановки диагноза нмКРРПЖ (данные доступны для 158 пациентов) наиболее часто (40 %; 63/158) применяли нестероидные антиандрогены нового поколения (апалутамид, энзалутамид). Кроме этого, использовали максимальную андрогенную блокаду с включением антиандрогенов 1-го поколения у 34 % пациентов, абиратерон – у 13 %, антиандрогенную монотерапию – у 2 %, доцетаксел – у 4 % (табл. 9).

На визите 2 пациенты были разделены на 2 группы: без метастазов (нмКРРПЖ) и с развившимися метастазами (мКРРПЖ). Смена терапии имела место у всех пациентов группы мКРРПЖ ($n$ = 20), как правило, пациенты получали доцетаксел (32 %), абиратерон (27 %) и энзалутамид (23 %). К визиту 2 в группе мКРРПЖ 1 пациент закончил терапию по причине прогрессирования заболевания, у 2 пациентов терапия мКРРПЖ не проводилась. Данные о лекарственной терапии представлены в табл. 9.

**Таблица 7.** *Лабораторные показатели*

**Table 7.** *Laboratory parameters*

| Показатель<br>Parameter | На момент постановки диагноза РПЖ<br>Upon PCa diagnosis | На момент постановки диагноза нмКРРПЖ<br>Upon nmCRPC diagnosis | На момент постановки диагноза мКРРПЖ<br>Upon mCRPC diagnosis | Пациенты, у которых не развились метастазы (визит 2)<br>Patients who have not developed metastases (visit 2) |
|---|---|---|---|---|
| Уровень простатического специфического антигена, нг/мл:<br>Prostatic specific antigen level, ng/mL: | | | | |
| M | 36,97 | 14,99 | 43,37 | 7,33 |
| min–max | 0–1000 | 0,17–149,0 | 2,18–315,0 | 0–95,30 |
| Me | 19,5 | 8,69 | 17,48 | 2,46 |
| Уровень общего тестостерона, нг/мл:<br>Total testosterone level, ng/mL: | | | | |
| M | 9,93 | 2,15 | 4,66 | 2,68 |
| min–max | 0,2–40,0 | 0–34,81 | 0,01–30,0 | 0,01–40,0 |
| Me | 0,60 | 0,36 | 0,20 | 0,14 |

***Примечание.*** *РПЖ – рак предстательной железы; нмКРРПЖ – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; M – среднее значение; Me – медиана.*

***Note.*** *PCa – prostate cancer; nmCRPC – non-metastatic castration-resistant prostate cancer; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer; M – mean; Me – median.*

**Таблица 8.** *Методы диагностики у пациентов с нмКРРПЖ и мКРРПЖ, n (%)*

**Table 8.** *Methods for diagnosing in patients with nmCRPC and mCRPC, n (%)*

| Обследование<br>Examination | Диагностика нмКРРПЖ ($n$ = 191)<br>nmCRPC diagnostics ($n$ = 191) | Диагностика мКРРПЖ ($n$ = 20)<br>mCRPC diagnostics ($n$ = 20) |
|---|---|---|
| Компьютерная томография<br>Computed tomography | 93 (49) | 16 (80) |
| Магнитно-резонансная томография<br>Magnetic resonance imaging | 81 (42) | 2 (10) |
| Ультразвуковое исследование<br>Ultrasonography | 130 (68) | 13 (65) |
| Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией<br>Positron emission tomography-computed tomography | 22 (12) | 5 (25) |
| Сцинтиграфия<br>Scintigraphy | 150 (79) | 9 (45) |

***Примечание.*** *нмКРРПЖ – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.*

***Note.*** *nmCRPC – non-metastatic castration-resistant prostate cancer; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer.*

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

**Таблица 9.** *Схемы терапии и ее изменение на разных этапах развития заболевания, n (%)*
**Table 9.** *Schemes of therapy and its changes at different disease development stages, n (%)*

| Показатель<br>Parameter | Визит 1<br>Лечение после установки диагноза нмКРРПЖ<br>(*n* = 191)<br>Visit 1<br>Treatment after the nmCRPC diagnosis<br>(*n* = 191) | Визит 2<br>Лечение в группе пациентов без метастазов<br>(*n* = 167)<br>Visit 2<br>Treatment in the group of patients without metastases<br>(*n* = 167) | Визит 2<br>Лечение в группе пациентов с метастазами<br>(*n* = 20)<br>Visit 2<br>Treatment in the group of patients with metastases<br>(*n* = 20) |
|---|---|---|---|
| Смена лечения<br>Change of therapy | 156 (82) | 41 (25) | 20 (100) |
| Терапия при смене лечения:<br>Therapy after changes in the treatment regimen: | | | |
| агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона<br>luteinizing hormone-releasing hormone agonists | 1 (1) | 4 (10) | 0 |
| антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона<br>luteinizing hormone-releasing hormone antagonists | 7 (4) | 0 | 0 |
| эстрогены<br>estrogens | 0 | 0 | 0 |
| максимальная андрогенная блокада<br>maximum androgen blockade | 53 (34) | 16 (39) | 0 |
| антиандрогенная монотерапия<br>antiandrogen monotherapy | 3 (2) | 1 (2) | 0 |
| апалутамид<br>apalutamide | 13 (8) | 8 (20) | 0 |
| энзалутамид<br>enzalutamide | 50 (32) | 6 (15) | 5 (23) |
| абиратерон<br>abiraterone | 20 (13) | 0 (0) | 6 (27) |
| доцетаксел<br>docetaxel | 7 (4) | 2 (5) | 7 (32) |
| другое<br>other | 4 (3) | 4 (10) | 4 (18) |

ЛБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

## Обсуждение

Рак предстательной железы имеет высокую частоту метастазирования, которое выявляется в 90 % случаев КРРПЖ. Относительная 5-летняя выживаемость мужчин с распространенным РПЖ составляет 31 % [22]. Кастрационная резистентность служит своеобразным предиктором метастазирования, и ее своевременная диагностика представляется одной из главных задач лечения пациентов с РПЖ. В контексте современной, эффективной и безопасной терапии интерес представляют нестероидные антиандрогены нового поколения [24, 25].

Апалутамид, конкурентный ингибитор рецептора андрогенов, был изучен в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы SPARTAN [26]. В протокол были включены 1207 мужчин с нмКРРПЖ и ВУПСА не более 10 мес. Пациенты были рандомизированы либо в группу апалутамида (240 мг/сут), либо в группу плацебо на фоне базовой АДТ. Медиана выживаемости без метастазов составила 40,5 мес в группе апалутамида по сравнению с 16,2 мес в группе плацебо (относительный риск (ОР) 0,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,23–0,35; $p$ <0,001). Время до прогрессирования было достоверно больше в группе апалутамида, чем в группе плацебо (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,32–0,63; $p$ <0,001) [26].

После достижения медианы жизни без метастазирования все участники исследования SPARAN были переведены на лечение апалутамидом [27]. При медиане наблюдения 52 мес зарегистрировано 428 случаев смерти. Средняя продолжительность лечения составила 32,9 мес в группе апалутамида и 11,5 мес в группе плацебо. Медиана общей выживаемости была заметно больше при приеме апалутамида по сравнению с плацебо (73,9 мес против 59,9 мес; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,64–0,96; $p$ = 0,016). Частота прекращения приема апалутамида и плацебо по причине прогрессирования заболевания составила 43 и 74 %, из-за нежелательных явлений – 15 и 8,4 % соответственно. Также на фоне лечения апалутамидом было отмечено снижение риска смерти на 22 % (включая пациентов, изначально получавших плацебо) [27].

Другой препарат группы нестероидных антиандрогенов – энзалутамид – был изучен в двойном слепом исследовании III фазы PROSPER [28]. В протокол был включен 1401 мужчина с нмКРРПЖ со средним ВУПСА 3,7 мес. Пациенты основной группы получали энзалутамид (в дозе 160 мг). По данным промежуточного анализа, средняя выживаемость без метастазов составила 36,6 мес в группе энзалутамида по сравнению с 14,7 мес в группе плацебо (ОР 0,29; 95 % ДИ 0,24–0,35; $p$ <0,001). Время до смены противоопухолевой терапии было больше в группе энзалутамида, чем в группе плацебо (39,6 мес против 17,7 мес; ОР 0,21; $p$ <0,001). Такая терапия использовалась у 15 % против 48 % пациентов. Прогрессирование отмечено у 22 и 69 % пациентов соответственно [28].

По данным исследования PROSPER на 2020 г., в группе энзалутамида умерли в общей сложности 288 (31 %) из 933 пациентов, в группе плацебо – 178 (38 %) из 468. Медиана общей выживаемости в группе энзалутамида составила 67,0 мес (95 % ДИ 64,0–не достигнуто), в группе плацебо – 56,3 мес (95 % ДИ 54,4–63,0). ОР смерти составило 0,73 (95 % ДИ 0,61–0,89; $p$ = 0,001). Таким образом, риск смерти в группе энзалутамида был на 27 % ниже, чем в группе плацебо [29].

На основании данных этих крупных исследований у пациентов с нмКРРПЖ и высоким риском развития метастазирования назначение ингибиторов андрогенных рецепторов (апалутамида, энзалутамида) на фоне продолжающейся АДТ является терапией выбора [22–25].

В реальной клинической практике при выявлении кастрационной резистентности у пациентов с РПЖ в 82 % случаев коррекция лечения проводится, но 20 % больных продолжают получать предшествующую неэффективную терапию, что приводит к прогрессированию заболевания и развитию метастазов.

Стоит отметить, что у 34 % мужчин с нмКРРПЖ использовалась максимальная андрогенная блокада антиандрогенами 1-го поколения, что не отвечает современным международным и российским стандартам лечения [22–25].

Только 40 % пациентов были назначены антиандрогены нового поколения (апалутамид, энзалутамид), ассоциированные с лучшими исходами заболевания, что представляется недостаточным и требует повышения информированности врачей о современных рекомендациях и возможностях гормональной терапии у пациентов с нмКРРПЖ.

### Заключение

- Время от диагностики РПЖ до развития кастрационной резистентности у пациента составляет в среднем 6,2 года. Достижение надира ПСА регистрировали через 15 мес терапии. ВУПСА в 47,6 % случаев не превышало 6 мес.
- Хирургическое лечение проведено у 21 % пациентов. ЛТ получили 45 % пациентов, гормональную терапию – 100 %. Длительность гормональной терапии до развития кастрационной резистентности составила 3,7 года.
- При развитии нмКРРПЖ лечение корректировали у 82 % пациентов. В 40 % случаев назначали нестероидные антиандрогены нового поколения (апалутамид, энзалутамид), в 34 % – максимальную андрогенную блокаду с включением антиандрогенов 1-го поколения.
- В течение полугода у 10 % пациентов развивались метастазы. Время до развития метастазов от момента диагностики составило в среднем 5 лет, от момента постановки диагноза нмКРРПЖ – 7,5 мес. При развитии мКРРПЖ пациентам в большинстве случаев назначали доцетаксел (32 %) и абиратерон (27 %).
- Современная терапия нестероидными антиандрогенами нового поколения (апалутамид, энзалутамид) должна активнее использоваться у пациентов с нмКРРПЖ в целях увеличения времени до метастазирования и повышения выживаемости.

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. World J Oncol 2019;10(2):63–89. DOI: 10.14740/wjon1191
2. Simone G. The Epidemiology of prostate cancer. In: Prostate Cancer. Eds.: S.R.J. Bott, K.L. Ng. Australia, Brisbane: Exon Publications. DOI: 10.36255/exonpublications.prostatecancer.epidemiology.2021
3. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Eur Urol 2018. Available at: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer.
4. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
5. Thurin N.H., Rouyer M., Gross-Goupil M. et al. Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: a first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database. Cancer Epidemiol 2020;69:101833. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101833
6. Wallace K.L., Landsteiner A., Bunner S.H. et al. Increasing prevalence of metastatic castration-resistant prostate cancer in a managed care population in the United States. Cancer Causes Control 2021;32(12):1365–74. DOI: 10.1007/s10552-021-01484-4
7. Ferlay J.E.M., Lam F., Colombet M. et al. Global cancer observatory: cancer tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: https://gco.iarc.fr/tomorrow.
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского,

А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.)].
9. Рева С.А., Носов А.К., Король В.Д. и др. Сравнение результатов лечения больных раком предстательной железы высокого риска по критериям EAU и NCCN. Онкоурология 2021;17(2):54–61. [Reva S.A., Nosov A.K., Korol V.D. et al. Comparison of treatment results for patients with high-risk prostate cancer according to the EAU and NCCN criteria. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):54–61. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-54-61
10. Сомов А.Н., Суслин С.А. Рак предстательной железы. Эпидемиология, факторы риска и раннее выявление. Профилактическая медицина 2020; 23(3):149–55. [Somov A.N., Suslin S.A. Prostate cancer. Epidemiology, risk factors and early detection. Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine 2020;23(3):149–55. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed202023031149
11. Ahdoot M., Wilbur A.R., Reese S.E. et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. N Engl J Med 2020;382(10):917–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1910038
12. Алексеев Б.Я., Крашенинников А.А., Нюшко К.М. и др. Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования: отдаленные онкологические результаты и факторы прогноза. Онкоурология 2020;16(4):99–111. [Alekseev B.Ya., Krasheninnikov A.A., Nyushko K.M. et al. Surgical treatment of patients with high-risk prostate cancer: long-term outcomes and prognostic factors. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):99–111. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-99-111
13. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. Available at: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancerfacts-and-figures/2020/cancer-factsand-figures-2020.pdf.
14. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x
15. Leeman J.E., Chen M.H., Huland H. et al. Advancing age and the odds of upgrading and upstaging at radical prostatectomy in men with Gleason score 6 prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 2019;17(6):e1116–21. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.07.018
16. Alchin D.R., Murphy D., Lawrentschuk N. Risk factors for Gleason score upgrading following radical prostatectomy. Minerva Urol Nefrol 2017;69(5):459–65. DOI: 10.23736/S0393-2249.16.02684-9
17. Жаринов Г.М., Богомолов О.А. Исходное время удвоения простатспецифического антигена: клиническое и прогностическое значение у больных раком предстательной железы. Онкоурология 2014;10(1):44–8. [Zharinov G.M., Bogomolov O.A. The pretreatment prostate-specific antigen doubling time: clinical and prognostic values in patients with prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2014;10(1):44–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-1-44-48
18. Milecki P., Antczak A., Martenka P., Kwias Z. What is the possible role of PSA doubling time (PSADT) and PSA velocity (PSAV) in the decision-making process to initiate salvage radiotherapy following radical prostatectomy in patients with prostate cancer? Cent European J Urol 2011;64(2):67–70. DOI: 10.5173/ceju.2011.02.art3
19. Howard L.E., Moreira D.M., De Hoedt A. et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU Int 2017;120(5B):E80–6. DOI: 10.1111/bju.13856
20. Smith M.R., Cook R., Lee K.A., Nelson J.B. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. Cancer 2011;117(10):2077–85. DOI: 10.1002/cncr.25762
21. Liede A., Arellano J., Hechmati G. et al. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). J Clin Oncol 2013;31(15_suppl): e16052. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e16052
22. Parker C., Castro E., Fizazi K. et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31(9):1119–34. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011
23. Heidenreich A., Aus G., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2008;53(1):68–80. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.09.002
24. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020;10:33. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for the drug treatment of prostate cancer. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekommendatsii RUSSCO #3s2 = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines #3s2, 2020;10:33. (In Russ.)].
25. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 142 с. [Clinical Guidelines. Prostate cancer. Ministry of Health of Russia, 2020. 142 p. (In Russ.)].
26. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med 2018;378(15):1408–18. DOI: 10.1056/ NEJMoa1715546
27. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. Eur Urol 2021;79(1):150–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.011
28. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
29. Sternberg C.N., Fizazi K., Saad F. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;382(23):2197–206. DOI: 10.1056/NEJMoa2003892

АВВ ПЕСС ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

**Вклад авторов**

Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста рукописи;
К.М. Нюшко, Р.А. Гафанов, А.А. Киричек: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
Ю.В. Анжиганова, Е.И. Копыльцов, Ю.Ю. Сундуй: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
Е.Д. Пашанов, А.Н. Петюшин: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

B.Ya. Alekseev, V.B. Matveev: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;
K.M. Nyushko, R.A. Gafanov, A.A. Kirichek: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
Yu.V. Anzhiganova, E.I. Kopyltsov, Yu.Yu. Sundui: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
E.D. Pashanov, A.N. Petyushin: developing the research design, analysis of data, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: https://orcid.org/0000-0002-3398-4128
К.М. Нюшко / K.M. Nyushko: https://orcid.org/0000-0002-4171-6211
Р.А. Гафанов / R.A. Gafanov: https://orcid.org/0000-0002-7592-0392
А.А. Киричек / A.A. Kirichek: https://orcid.org/0000-0002-3672-2369
Ю.В. Анжиганова / Yu.V. Anzhiganova: https://orcid.org/0000-0002-8388-466X
Е.И. Копыльцов / E.I. Kopyltsov: https://orcid.org/0000-0003-3165-9118
Ю.Ю. Сундуй / Yu.Yu. Sundui: https://orcid.org/0000-0003-1217-1491
Е.Д. Пашанов / E.D. Pashanov: https://orcid.org/0000-0003-0080-3367
А.Н. Петюшин / A.N. Petyushin: https://orcid.org/0000-0002-0648-2368
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: https://orcid.org/0000-0001-7748-9527

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке компании Янссен, подразделение фармацевтических товаров ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия.
**Funding.** The study was performed with the support of Janssen, pharmaceutical companies of Johnson & Johnson, Medical Department, Moscow, Russia.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**
Протокол исследования одобрен Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Протокол № 15 от 04.10.2019.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
**Compliance with patient rights and principles of bioethics**
The study protocol was approved by Independent Interdisciplinary Committee on the Ethical Review of Clinical Trials. Protocol No. 15 dated 04.10.2019.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 20.06.2022. **Принята к публикации:** 11.07.2022.
**Article submitted:** 20.06.2022. **Accepted for publication:** 11.07.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-123-128

CC BY 4.0

# Успехи робот-ассистированной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

**В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, М.Р. Бакеев**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3*

**Контакты:** Марат Фаязович Урманцев *urmantsev85@mail.ru*

**Введение.** Рак мочевого пузыря – серьезная проблема современной онкоурологии по причине ежегодного роста числа диагностируемых злокачественных новообразований мочевыделительной системы. Хирургическому лечению подлежат мышечно-инвазивная и немышечно-инвазивная формы рака высокого риска, при этом «золотым стандартом» служит открытая радикальная цистэктомия. Серьезную конкуренцию данному методу составляют лапароскопическая и робот-ассистированная радикальная цистэктомия. На сегодняшний день роботическая методика удаления мочевого пузыря является наименее изученной, несмотря на то что представляется наиболее технологичной и современной.

**Цель исследования** – анализ собственных результатов применения робот-ассистированных вмешательств при мышечно-инвазивном и немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря высокого риска, а также изучение данных литературы об использовании робот-ассистированной радикальной цистэктомии в лечении злокачественных новообразований мочевого пузыря.

**Материалы и методы.** На базе клиники Башкирского государственного медицинского университета проведено проспективное исследование с участием 70 больных, которым установлен диагноз рака мочевого пузыря (T1–T4). Пациентам была проведена робот-ассистированная радикальная цистэктомия с различными вариантами деривации мочи.

**Результаты.** Проанализированы и оценены исходы робот-ассистированной радикальной цистэктомии. Первичными конечными точками явились 30- и 90-дневные осложнения по системе Clavien–Dindo. По вторичным показателям робот-ассистированная радикальная цистэктомия продемонстрировала низкую продолжительность операции, интраоперационную кровопотерю.

**Заключение.** Робот-ассистированная радикальная цистэктомия составляет серьезную конкуренцию открытым и лапароскопическим вмешательствам по ранним и отдаленным периоперационным показателям. Данная методика показала свою рентабельность в лечении рака мочевого пузыря, продемонстрировав достаточный уровень эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря высокого риска, робот-ассистированная радикальная цистэктомия, открытая радикальная цистэктомия, лапароскопическая радикальная цистэктомия

**Для цитирования:** Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р. Успехи робот-ассистированной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Онкоурология 2022;18(2):123–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-123-128

## The success of robot-assisted cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer

***V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, M.R. Bakeev***

*Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia*

**Contacts:** Marat Fayazovich Urmantsev *urmantsev85@mail.ru*

**Background.** Bladder cancer is a serious problem of modern oncourology due to the annual increase in the number of diagnosed malignant neoplasms of the urinary system. High-risk muscle-invasive and non-muscle-invasive forms are subject to surgical treatment, while open radical cystectomy serves as the “gold standard”. Laparoscopic and robot-assisted radical cystectomy are serious competitors to this method. To date, the robotic method of removing the bladder is the least studied, despite the fact that it seems to be the most technologically advanced and modern.

**Aim.** To analyze the own results of the use of robot-assisted interventions in high-risk musculoskeletal and non-musculoskeletal invasive bladder cancer, as well as to study the literature on the use of robot-assisted radical cystectomy in the treatment of malignant neoplasms of the bladder.

**Materials and methods.** A prospective study was conducted on the basis of the clinic of the Bashkir State Medical University with the participation of 70 patients who were diagnosed with bladder cancer (T1–T4). The subjects underwent a robot-assisted radical cystectomy with various variants of urine derivation.
**Results.** At the end of the study, the outcomes after robot-assisted radical cystectomy were analyzed and evaluated. The primary endpoints were 30- and 90-day complications of the Clavien–Dindo system. According to secondary indicators, robot-assisted radical cystectomy demonstrated a low duration of surgery, intraoperative blood loss.
**Conclusion.** Robot-assisted radical cystectomy is a serious competitor to open and laparoscopic interventions for early and long-term perioperative indicators. This technique has shown its profitability in the treatment of bladder cancer, demonstrating a sufficient level of effectiveness and safety.

**Keywords:** muscle-invasive bladder cancer, high-risk non-muscle-invasive bladder cancer, robot-assisted radical cystectomy, open radical cystectomy, laparoscopic radical cystectomy

**For citation:** Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Bakeev M.R. The success of robot-assisted cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):123–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-123-128

## Введение

Ежегодно диагностируют более 500 тыс. новых случаев рака мочевого пузыря у лиц обоего пола и всех возрастных категорий. Распространенность опухоли составляет 3 % от всех злокачественных новообразований среди населения [1].

Стандартом хирургического лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) и немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) высокого риска является радикальная цистэктомия с тазовой лимфаденэктомией. Деривация мочи при этом реализуется экстра- и интракорпоральными способами с помощью реконструкций мочевого пузыря, формирования кондуитов и стом.

Открытая радикальная цистэктомия (ОРЦ) – общепризнанный в мировом медицинском сообществе стандарт оперативной помощи больным МИРМП и НМИРМП, в то же время данная манипуляция связана со значительными периоперационными осложнениями, более длительным пребыванием больных в стационаре [2] и повышенной смертностью [3].

В целях снижения количества хирургических осложнений после открытой цистэктомии стали разрабатываться методы малоинвазивных вмешательств [4]. Лапароскопическая (ЛРЦ) и робот-ассистированная (РАРЦ) радикальная цистэктомия демонстрируют меньшие хирургические осложнения, что доказано в ряде крупных исследований [5–8]. Малоинвазивные операции хорошо зарекомендовали себя в урологической практике, что подтверждается их активной конкуренцией с традиционным открытым вмешательством.

В то же время РАРЦ представляется более перспективным методом по сравнению с ЛРЦ, обладая целым рядом технических и функциональных преимуществ [9]. В последнее время прослеживается тенденция к увеличению интереса к РАРЦ со стороны урологического сообщества, что повлекло за собой рост частоты применения данного вмешательства при выборе лечения МИРМП и НМИРМП [10, 11]. Большинство имеющихся на сегодня исследований по изучению РАРЦ обладают серьезными недостатками, среди которых небольшая выборка пациентов, низкое количество сравниваемых хирургических критериев.

**Цель исследования** – анализ 30- и 90-дневных хирургических осложнений у пациентов после РАРЦ. Вторичными критериями оценки метода выступили периоперационные результаты, к которым относятся длительность операции, интраоперационная кровопотеря, время пребывания в стационаре, показатели активности желудочно-кишечного тракта.

## Материалы и методы

На базе клиники Башкирского государственного медицинского университета проведено рандомизированное одноцентровое контролируемое исследование, сравнивающее хирургические критерии после РАРЦ. Целью исследования была проверка гипотезы, что функциональные и технические показатели РАРЦ (высокая подвижность, увеличенный диапазон движений, фильтрация тремора, трехмерная визуализация) могут позволить добиться более низкой частоты периоперационных осложнений.

В испытании могли участвовать все больные МИРМП или НМИРМП в возрасте от 42 до 79 лет с показаниями к выполнению радикальной цистэктомии. Набор пациентов проводили с 01.10.2021 до 01.04.2022. Средний возраст пациентов составил 68,6 (42–79) года. В исследовании приняли участие 70 больных, из них 62 пациента с МИРМП и 8 пациентов с НМИРМП (табл. 1).

Для оценки статистических различий использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA); если данные не подчинялись нормальному распределению, применяли непараметрический дисперсионный анализ.

Илеокондуит по Bricker был сформирован 67 пациентам, 3 больным проведена ортотопическая илеоцистопластика с формированием неоцистиса по методике Studer (табл. 2).

**Таблица 1.** *Характеристика пациентов (n = 70)*
**Table 1.** *Characteristics of patients (n = 70)*

| Показатель<br>Parameter | Значение<br>Value |
|---|---|
| Средний возраст (среднее квадратичное отклонение), лет<br>Mean age (standard deviation), years | 68,6 (± 7,9) |
| Средний индекс массы тела (среднее квадратичное отклонение), кг/м$^2$<br>Mean body mass index (standard deviation), kg/m$^2$ | 24,5 (± 4,1) |
| Число мужчин, *n* (%)<br>Male, *n* (%) | 65 (92,8) |
| Анестезиологический риск по классификации ASA, *n* (%):<br>Anesthesiologic risk evaluated using the ASA classification, *n* (%):<br>ASA1<br>ASA2<br>ASA3 | <br><br><br>6 (8,6)<br>41 (58,6)<br>23 (32,8) |
| Диагноз, *n* (%):<br>Diagnosis, *n* (%):<br>немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря<br>non-muscle-invasive bladder cancer<br>мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря<br>muscle-invasive bladder cancer | <br><br>8 (11,4)<br><br>62 (88,5) |
| Стадия, *n*:<br>Stage, *n*:<br>T0<br>Ta/T1/Tis<br>T2<br>T3<br>T4 | <br><br>–<br>7<br>29<br>26<br>8 |
| Неоадъювантная химиотерапия, *n*<br>Neoadjuvant chemotherapy, *n* | 12 |

***Примечание.*** *ASA – Американское общество анестезиологов.*
***Note.*** *ASA – American Society of Anesthesiologists.*

**Таблица 2.** *Способы деривации мочи*
**Table 2.** *Type of derivation in experimental group*

| Деривация мочи<br>Derivation | *n* (%) |
|---|---|
| Илеокондуит<br>Ileal conduit | 67 (95,7) |
| Уретерокутанеостома<br>Ureterocutaneostomy | 0 |
| Неоцистис<br>Neobladder | 3 (4,2) |

Первичными оцениваемыми критериями в исследовании выступили частоты 30- и 90-дневных осложнений после РАРЦ, классифицируемых по системе Clavien–Dindo. Вторичными конечными точками были выбраны периоперационные результаты.

## Результаты

**Осложнения.** В группах 30-дневные осложнения заметно варьировали. После РАРЦ у пациентов наблюдались уросепсис (*n* = 2), кишечная непроходимость (*n* = 1), несостоятельность анастомоза (*n* = 2), недержание мочи (*n* = 1), стриктура мочеточника/гидронефроз, требующий дренирования (*n* = 1). После ЛРЦ обнаружены следующие осложнения: интраперитонеальный выпот (*n* = 2), уросепсис (*n* = 3), кишечная непроходимость (*n* = 4), несостоятельность анастомоза (*n* = 1), недержание мочи (*n* = 2), стриктура мочеточника/гидронефроз, требующий дренирования (*n* = 1). ОРЦ по аналогичным показателям уступала РАРЦ и ЛРЦ. После открытого вмешательства выявлены интраперитонеальный выпот (*n* = 6), уросепсис (*n* = 4), кишечная непроходимость (*n* = 6), травма прямой кишки (*n* = 2), несостоятельность анастомоза (*n* = 6), недержание мочи (*n* = 5) (табл. 3).

При интерпретации полученных результатов в рамках классификации Clavien–Dindo отмечено, что РАРЦ демонстрирует сопоставимое с ОРЦ и ЛРЦ количество 30-дневных осложнений (табл. 4). Статистически значимых различий между 3 группами не выявлено ($p > 0,05$).

У пациентов группы РАРЦ через 90 дней обнаружены уросепсис (*n* = 1), недержание мочи (*n* = 2), стриктура мочеточника/гидронефроз, требующий дренирования (*n* = 1). У пациентов группе ЛРЦ отмечено наименьшее количество 90-дневных осложнений: 1 случай уросепсиса и 2 случая стриктуры мочеточника/гидронефроза, требующего дренирования. После ОРЦ выявлены следующие 90-дневные осложнения: интраперитонеальный выпот (*n* = 3), уросепсис (*n* = 2), кишечная непроходимость (*n* = 2) (см. табл. 3). По системе Clavien–Dindo РАРЦ оказалась сопоставима с ОРЦ и ЛРЦ по частоте 90-дневных осложнений (см. табл. 4). В результате анализа не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$).

**Периоперационные результаты.** Средняя длительность РАРЦ была больше, чем ОРЦ (220 мин против 160 мин), но меньше, чем ЛРЦ (220 мин против 260 мин) ($p < 0,05$). По среднему объему интраоперационной кровопотери РАРЦ также продемонстрировала лучшие показатели по сравнению с ОРЦ и ЛРЦ (280 мл против 536 и 304 мл соответственно) ($p < 0,05$). Робот-ассистированное вмешательство сопоставимо с лапароскопическим и открытым по среднему времени отхождения кишечных газов (3,6 дня против 3,9 и 3,7 дня соответственно) и госпитализации (10,9 дня против 15,5 и 13,2 дня соответственно) ($p > 0,05$). В то же время РАРЦ и ЛРЦ значимо не различались по времени перехода к твердой пище ($p > 0,05$). Общая смертность в группе РАРЦ составила 4,2 % (3/70), в группе ЛРЦ – 7,35 % (5/68), в группе ОРЦ – 7,6 % (5/66), что демонстрирует

**Таблица 3.** *Послеоперационные осложнения в исследуемых группах, n*

**Table 3.** *Postoperative complications in experimental groups, n*

| Осложнение<br>Complication | Открытая радикальная цистэктомия<br>Open radical cystectomy | | Робот-ассистированная радикальная цистэктомия<br>Robot-assisted radical cystectomy | | Лапароскопическая радикальная цистэктомия<br>Laparoscopic radical cystectomy | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0–30 дней<br>0–30 days | 30–90 дней<br>30–90 days | 0–30 дней<br>0–30 days | 30–90 дней<br>30–90 days | 0–30 дней<br>0–30 days | 30–90 дней<br>30–90 days |
| **Инфекционные**<br>Infectious | | | | | | |
| Внутрибрюшинная экссудация<br>Intra-abdominal collection | 6 | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Уросепсис<br>Urosepsis | 4 | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 |
| **Желудочно-кишечные**<br>Gastrointestinal | | | | | | |
| Кишечная непроходимость<br>Ileus | 6 | 2 | 1 | 0 | 4 | 0 |
| Повреждение прямой кишки<br>Rectal injury | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Несостоятельность анастомоза<br>Anastomotic bowel leak | 6 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| **Урогенитальные**<br>Genitourinary | | | | | | |
| Энурез<br>Urine leak | 5 | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 |
| Стриктуры мочеточника/гидронефроз, требующий дренирования<br>Ureteric stricture/hydronephrosis requiring drainage | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 |

**Таблица 4.** *Первичные конечные точки, n*

**Table 4.** *Primary clinical end points, n*

| Осложнение по классификации Clavien–Dindo<br>Complication of the Clavien–Dindo system | 30 дней<br>30 days | | | | 90 дней<br>90 days | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Открытая радикальная цистэктомия<br>Open radical cystectomy | Робот-ассистированная радикальная цистэктомия<br>Robot-assisted radical cystectomy | Лапароскопическая радикальная цистэктомия<br>Laparoscopic radical cystectomy | *p* | Открытая радикальная цистэктомия<br>Open radical cystectomy | Робот-ассистированная радикальная цистэктомия<br>Robot-assisted radical cystectomy | Лапароскопическая радикальная цистэктомия<br>Laparoscopic radical cystectomy | *p* |
| I | 7 | 1 | 5 | >0,05 | 4 | 1 | 3 | >0,05 |
| II | 11 | 3 | 5 | >0,05 | 3 | 2 | 3 | >0,05 |
| III | 9 | 3 | 9 | >0,05 | 2 | 1 | 2 | >0,05 |
| IV | 4 | 1 | 0 | >0,05 | 0 | 0 | 0 | – |
| V | 2 | 1 | 0 | >0,05 | 2 | 0 | 0 | >0,05 |

**Таблица 5.** *Вторичные конечные точки*
**Table 5.** *Secondary end points*

| Показатель<br>Parameter | Открытая радикальная цистэктомия<br>Open radical cystectomy | Робот-ассистированная радикальная цистэктомия<br>Robot-assisted radical cystectomy | Лапароскопическая радикальная цистэктомия<br>Laparoscopic radical cystectomy |
|---|---|---|---|
| Среднее время операции (среднее квадратичное отклонение), мин<br>Mean operative time (stantard deviation), min | 160 (± 45) | 220 (± 51) | 260 (± 64) |
| Средний объем интраоперационной кровопотери (среднее квадратичное отклонение), мл<br>Mean estimated blood loss (standard deviation), ml | 536 (± 467) | 280 (± 214) | 304 (± 229) |
| Среднее время отхождения кишечных газов (среднее квадратичное отклонение), дни<br>Mean time to flatus (standard deviation), days | 3,7 (± 1,5) | 3,6 (± 1,7) | 3,9 (± 2,0) |
| Среднее время перехода к твердой пище (среднее квадратичное отклонение), дни<br>Mean time to oral solids (standard deviation), days | 4,5 (± 3,4) | 4,0 (± 2,6) | 4,0 (± 2,8) |
| Среднее время госпитализации (среднее квадратичное отклонение), дни<br>Mean length of stay (standard deviation), days | 13,2 (± 5,5) | 10,9 (± 5,9) | 15,5 (± 5,3) |
| Общая смертность, *n*<br>Overall mortality, *n* | 5 | 3 | 5 |

незначительное преимущество робот-ассистированного вмешательства ($p$ <0,05) (табл. 5).

### Обсуждение

Текущее состояние малоинвазивной хирургии в урологии характеризуется высокой актуальностью и перспективностью. Такое явление вполне обосновано по причине стагнации традиционных методов хирургического лечения патологий мочевыделительного аппарата. В конце 1990-х – начале 2000-х годов произошел резкий скачок числа оперативных вмешательств при лечении урологических заболеваний ввиду появления прорывного на тот момент метода робот-ассистированного метода. Прямым конкурентом РАРЦ была и остается ЛРЦ, отодвигая ОРЦ на задний план. Высокая технологичность метода, казалось, должна обеспечивать абсолютное преимущество по всем направлениям хирургических критериев. Тем не менее требуется значительное количество доказательств эффективности, которые основываются на достоверных анализах клинических испытаний. Наше исследование является одним из немногих, в котором сравниваются все 3 метода хирургического лечения МИРМП и НМИРМП высокого риска. Полученные результаты, как и в значительном большинстве других работ по данной тематике, демонстрируют превосходство РАРЦ над ЛРЦ и ОРЦ по показателям хирургических критериев, за исключением времени операции. В исследованиях D. Feng и соавт. и T. Fonseka и соавт. Показаны бóльшие операционное время и объем гемотрансфузий, но меньшая продолжительность госпитализации при РАРЦ [12, 13]. Также ряд авторов отмечают сопоставимость ранних онкологических исходов РАРЦ и ЛРЦ, которые прогностически более благоприятны, чем после ОРЦ. В работах M.S. Khan и соавт., T.H. Kim и соавт. по показателям поздних онкологических исходов отмечается отсутствие статистически значимой разницы между 3 методами по общей, раковоспецифической и безрецидивной выживаемости [14, 15]. Полученные нами результаты укрепляют позиции РАРЦ, приближая ее к основному методу при выборе лечения МИРМП и НМИРМП высокого риска.

### Заключение

Таким образом, РАРЦ является перспективным способом лечения МИРМП и НМИРМП высокого риска. Полученные нами данные демонстрируют эффективность и целесообразность применения РАРЦ по показателям 30- и 90-дневных осложнений. Низкий уровень периоперационных хирургических осложнений показал надежность данного метода, что открывает новые возможности для дальнейшего развития робот-ассистированных манипуляций в практической онкоурологии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory (December, 2020). Bladder Source: Globocan 2020. Available at: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf.
2. Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol 2009;55(1):164–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.031
3. Lowrance W.T., Rumohr J.A., Chang S.S. et al. Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperative outcomes. J Urol 2008;179(4):1313–8. DOI: 10.1016/j.juro.2007.11.084
4. Ukimura O., Moinzadeh A., Gill I.S. Laparoscopic radical cystectomy and urinary diversion. Curr Urol Rep 2005;6(2):118–21. DOI: 10.1007/s11934-005-0078-2
5. Bochner B.H., Sjoberg D.D., Laudone V.P. A randomized trial of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. N Engl J Med 2014;371(4):389–90. DOI: 10.1056/NEJMc1405213
6. Khan M.S., Gan C., Ahmed K. et al. A Single-centre early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). Eur Urol 2016;69(4):613–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.038
7. Novara G., Catto J.W., Wilson T. et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol 2015;67(3):376–401. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.007
8. Гулиев Б.Г., Болокотов Р.Р. Сравнительный анализ результатов робот-ассистированной и открытой радикальной цистэктомии. Вестник урологии 2020; 8(1):59–68. [Guliev B.G., Bolokotov R.R. Robot-assisted and open radical cystectomy: comparative analysis of results. Vestnik urologii = Urology Herald 2020;8(1):59–68. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-1-59-68
9. Challacombe B.J., Bochner B.H., Dasgupta P. et al. The role of laparoscopic and robotic cystectomy in the management of muscle-invasive bladder cancer with special emphasis on cancer control and complications. Eur Urol 2011;60(4): 767–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.012
10. Gill I., Cacciamani G. The changing face of urologic oncologic surgery from 2000–2018 (63141 patients) – impact of robotics. Eur Urol 2019;199:e656–7. DOI: 10.1016/S1569-9056(19)30485-3
11. Mistretta F.A., Luzzago S., Musi G. et al. Minimally invasive *versus* open radical cystectomy: long term oncologic outcomes compared. Transl Androl Urol 2020;9(3):1006–8. DOI: 10.21037/tau-2020-03
12. Feng D., Li A., Hu X. et al. Comparative effectiveness of open, laparoscopic and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis. Minerva Urol Nefrol 2020;72(3):251–64. DOI: 10.23736/S0393-2249.20.03680-2
13. Fonseka T., Ahmed K., Froghi S. et al. Comparing robotic, laparoscopic and open cystectomy: a systematic review and meta-analysis. Arch Ital Urol Androl 2015;87(1):41–8. DOI: 10.4081/aiua.2015.1.41
14. Khan M.S., Omar K., Ahmed K. et al. Long-term oncological outcomes from an early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). Eur Urol 2020;77(1):110–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.10.027
15. Kim T.H., Sung H.H., Jeon H.G. et al. Oncological outcomes in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer: comparison between open, laparoscopic, and robot-assisted approaches. J Endourol 2016;30(7):783–91. DOI: 10.1089/end.2015.0652

**Вклад авторов**
В.Н. Павлов: разработка дизайна исследования;
М.Ф. Урманцев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
М.Р. Бакеев: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.
**Authors' contributions**
V.N. Pavlov: developing the research design;
M.F. Urmantsev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
M.R. Bakeev: article writing, reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
В.Н. Павлов / V.N. Pavlov: https://orcid.org/0000-0003-2125-4897
М.Ф. Урманцев / M.F. Urmantsev: https://orcid.org/0000-0002-4657-6625
М.Р. Бакеев / M.R. Bakeev: https://orcid.org/0000-0002-4160-2820

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 17 от 29.03.2022.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
**Compliance with patient rights and principles of bioethics**
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 17 dated 29.03.2022.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 06.04.2022. **Принята к публикации:** 19.06.2022.
**Article submitted:** 06.04.2022. **Accepted for publication:** 19.06.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-129-141

CC BY 4.0

# Выживаемость при раке мочевого пузыря в Самарской области с учетом стадии заболевания и места жительства

**А.С. Корабельников[1], Р.С. Низамова[1], Р.Д. Андреева[1], М.О. Воздвиженский[1, 2]**

*[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89;*
*[2]ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50*

**Контакты:** Румия Сахабовна Низамова *nizamovars@ya.ru*

**Введение.** Показатели выживаемости играют важную роль в усовершенствовании организации онкологической помощи и индивидуализации методов лечения. Наличие баз данных больных раком мочевого пузыря (РМП) в Самарской области дает возможность исследовать выживаемость на популяционном уровне с учетом места проживания, пола, стадии заболевания, гистологической структуры опухоли, позволяет участвовать в дальнейшем формировании федерального канцер-регистра в рамках цифровизации здравоохранения.
**Цель исследования** – изучение показателей выживаемости при РМП в Самарской области за период 2010–2012 гг. с расчетом 5-летней выживаемости на 2017 г.
**Материалы и методы.** В исследование включены сведения о 1138 пациентах с впервые установленным РМП. Проведены расчет и анализ показателей безрецидивной, общей и опухолевоспецифической выживаемости 1059 больных РМП с учетом места жительства и гендерных различий. Из них 846 (79,9 %) пациентов – городские жители, 213 (20,1 %) – сельские жители (соотношение 4:1). Выполнен сравнительный анализ выживаемости больных РМП за 2000–2002 и 2010–2012 гг. Для расчета показателей выживаемости использовали метод Каплана–Майера.
**Результаты.** Анализ выживаемости больных РМП установил более низкие показатели общей выживаемости по сравнению с опухолевоспецифической, что указывает на наличие интеркуррентных причин смерти. У населения области в целом 1-летняя безрецидивная, общая и опухолевоспецифическая выживаемость при этом заболевании составила 75,9; 77,9 и 81,1 %, 5-летняя – 55,7; 53,8 и 66,6 % соответственно. Оценка динамики вероятности прожить каждый отдельный год показала, что большинство больных (18,9 %) умирают в течение первого года наблюдения, в последующие годы вероятность выживания значительно выше. Продолжительность жизни городских жителей больше, чем сельских. Сравнение гендерных различий в выживаемости выявило более низкие показатели в мужской популяции.
Показатели 1- и 5-летней опухолевоспецифической выживаемости больных за 2010–2012 гг. выросли по сравнению с таковыми за 2000–2002 гг. – на 5,7 и 13,6 % соответственно.
**Заключение.** Сравнительный анализ 1- и 5-летней выживаемости больных РМП в Самарской области за 2010–2012 гг. определил низкие показатели выживаемости сельских мужчин по сравнению с городскими. Более высокая выживаемость при этом заболевании за 2010–2012 гг. по сравнению с 2000–2002 гг. может указывать на повышение доступности специализированной помощи населению и проведение тщательного мониторинга за пациентами в последнее десятилетие исследования.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, общая выживаемость, опухолевоспецифическая выживаемость, безрецидивная выживаемость, популяционное исследование, Самарская область

**Для цитирования:** Корабельников А.С., Низамова Р.С., Андреева Р.Д., Воздвиженский М.О. Выживаемость при раке мочевого пузыря в Самарской области с учетом стадии заболевания и места жительства. Онкоурология 2022;18(2):129–41. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-129-141

## Survival in bladder cancer in Samara region taking into account the stage of the disease and location

***A.S. Korabelnikov[1], R.S. Nizamova[1], R.D. Andreeva[1], M.O. Vozdvyzhensky[1, 2]***

*[1]Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia;*
*[2]Samara Regional Clinical Oncological Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031 Russia*

**Contacts:** Rumiya Sakhabovna Nizamova *nizamovars@ya.ru*

**Background.** Survival rates play an important role in improving the organization of oncological care and individualization of treatment methods. The presence of databases of patients with bladder cancer in the Samara region makes it possible to study survival at the population level, taking into account the place of residence, gender, stage of the disease, the histological structure of the tumor, and allows you to participate in the further formation of the federal cancer registry as part of the digitalization of healthcare.
**Aim.** To study of survival rates for bladder cancer in the Samara region for the period 2010–2012 with the calculation of 5-year survival for 2017.
**Materials and methods.** The study included data on 1138 patients with newly diagnosed bladder cancer. Calculation and analysis of relapse-free, overall and tumor-specific survival of 1059 patients with bladder cancer was carried out, taking into account the place of residence and gender differences. Of these, 846 (79.9 %) people are urban residents, 213 (20.1 %) are from rural areas (4:1). A comparative analysis of the survival of patients with bladder cancer for 2000–2002 and 2010–2012 was performed. The Kaplan–Meier method was used to calculate survival rates.
**Results.** An analysis of the survival of patients with bladder cancer found lower overall survival compared to tumor-specific survival, which indicates the presence of intercurrent causes of death. In the population of the region as a whole, 1-year relapse-free, overall and tumor-specific survival in this disease was 75.9, 77.9 and 81.1 %, 5-year – 55.7, 53.8 and 66.6 %, respectively. An assessment of the dynamics of the probability of living each year showed that the majority of patients (18.9 %) die during the first year of observation, in subsequent years the probability of survival is much higher. Life expectancy in urban areas is longer than in rural areas. Comparison of gender differences in survival revealed lower survival rates in the male population.
Indicators of 1-year and 5-year tumor-specific survival of patients for 2010–2012 increased by 5.7 % and 13.6 %, respectively, as compared to 2000–2002.
**Conclusion.** Comparative analysis of 1-year and 5-year survival of patients with bladder cancer in the Samara region for 2010–2012 determined the low survival rates of rural men compared to urban ones. Higher survival rate for this disease for 2010–2012 compared to 2000–2002 may indicate an increase in the availability of specialist care to the population and careful monitoring of patients in the last decade of the study.

**Keywords:** bladder cancer, overall survival, tumor-specific survival, relapse-free survival, population-based study, Samara region

**For citation:** Korabelnikov A.S., Nizamova R.S., Andreeva R.D., Vozdvyzhensky M.O. Survival in bladder cancer in Samara region taking into account the stage of the disease and location. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):129–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-129-141

## Введение

Среди всех злокачественных новообразований на долю рака мочевого пузыря (РМП) в России приходится 2,7 %. Абсолютное число случаев впервые установленного рака этой локализации у лиц обоего пола в России в 2019 г. составило 13314. Средний возраст пациентов – 67,5 года. В 2019 г. в Самарской области выявлено 455 новых случаев заболевания [1].

При лечении РМП ключевым конечным критерием эффективности проведенных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий следует считать выживаемость пациентов.

Показатели выживаемости играют важную роль в усовершенствовании организации онкологической помощи и индивидуализации методов лечения.

Наиболее значимым аналитическим критерием качества диагностики является показатель 1-летней выживаемости, эффективности лечения – 5-летней выживаемости [2].

Расчет общей (ОВ), опухолевоспецифической (ОСВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости позволяет уточнить множество нюансов и осуществлять профилактику рецидивов РМП.

В последнее время для оценки успешности онкологической помощи используются популяционные канцер-регистры различного уровня (EUROCARE-6, SEER). В этих регистрах рассчитывают наблюдаемую, скорректированную и относительную выживаемость актуариальным (динамическим) методом. Например, за период 2000–2007 гг. 5-летняя наблюдаемая выживаемость больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря в среднем по Европе составила 58,45 %, относительная выживаемость – 68,8 % [3]. Национальный исследовательский институт рака в США (SEER) представил данные о выживаемости за 2010–2016 гг.: показатель 5-летней относительной выживаемости при РМП в данном регионе составил 76,9 % [4].

Онкологическая выживаемость на популяционном уровне и факторы риска в мировом масштабе также описаны в серии монографий «Рак на пяти континентах» [5, 6]. Американским противораковым обществом издан Атлас рака [7].

Первый компьютерный раковый регистр в России, полностью соответствующий международным требованиям, в том числе обеспечивающий расчеты всех видов показателей выживаемости, был организован в г. Санкт-Петербурге в июле 1993 г. [8, 9].

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова совместно с МНИОИ им. П.А. Герцена – филиалом НМИЦ

радиологии выпустил ряд методических разработок, статистических данных по развитию информационных систем онкологической службы и раковых регистров. Сформированный федеральный раковый регистр дает исследователям возможность создавать новые эпидемиологические и клинические разработки. Кроме этого, он рассчитывает выживаемость методом Каплана–Майера, который почти идентичен актуариальному. Только потерянные для мониторинга пациенты считаются прожившими тот временной интервал, в течение которого они наблюдались. Также этим методом можно рассчитать относительную выживаемость [10, 11]. При этом ОВ и ОСВ соответствуют понятиям наблюдаемой и скорректированной выживаемости.

В Самарской области электронная регистрация всех первичных случаев рака и формирование базы данных популяционного ракового регистра проводятся в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2009 г. [12].

С 1999 г. на кафедре урологии Самарского государственного медицинского университета ведется база данных исследуемого региона при РМП [13].

Дальнейшее исследование заболеваемости и выживаемости больных РМП, внесение и обработка новых данных в нашем регионе продолжатся в рамках цифровизации здравоохранения.

**Цель исследования** – изучение показателей выживаемости на популяционном уровне при РМП в Самарской области за период с 2010 по 2012 г. с расчетом 5-летней выживаемости на 2017 г.

## Материалы и методы

В исследование вошли сведения обо всех зарегистрированных за 2010–2012 гг. в базе данных популяционного ракового регистра Самарского областного клинического онкологического диспансера 1138 пациентах с впервые установленным диагнозом РМП.

Из этой группы были исключены пациенты с первично-множественным раком и иногородние пациенты. В связи с этим проанализирована выживаемость 1059 больных РМП. Морфологическая верификация в целом проводилась в 94,9 % случаев.

При анализе выживаемости применяли БРВ и ОСВ, показатель ОВ был использован при необходимости и имел дополняющий характер.

Исходными материалами исследования служили первичные учетные документы за период с 2010 по 2012 г. (извещения о больном, форма № 090/у).

Извещения были выверены по историям болезни и амбулаторным картам урологических отделений и онкологических диспансеров области, картам запущенных случаев РМП, журналам регистрации урологических и онкологических отделений области.

Кроме этого, использованы данные ЗАГСа о смертности.

При расчете выживаемости были также учтены лица с диагнозом, поставленным при аутопсии.

Осуществлена тщательная выверка базы данных, взятых на учет по поводу злокачественных опухолей мочевого пузыря, в которой в случае смерти пациента регистрировались дата и причина смерти.

В результате была создана надежная прослеженная компьютерная база данных при РМП в популяционном раковом регистре Самарского областного онкологического диспансера.

Дата начала исследования 1 января 2010 г., дата окончания 31 декабря 2017 г.

Показатели выживаемости рассчитаны методом Каплана–Майера. Достоверность различий полученных показателей оценивали с применением двухвыборочного Z-теста с различными дисперсиями [14]. Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивали по методу *log-rank*.

## Результаты

По результатам проведенной работы выявлено увеличение удельного веса больных РМП с возрастом как у мужчин, так и у женщин. У мужчин злокачественные опухоли мочевого пузыря встречались значительно чаще, чем у женщин. В целом соотношение мужчин и женщин составило 4,1:1,0. Половозрастной состав больных РМП отражен в табл. 1.

У городских жителей РМП определялся в 4 раза чаще, чем у сельских, – у 846 (79,9 %) и 213 (20,1 %) человек соответственно (4:1).

Следует отметить, что соотношение городских и сельских жителей в Самарской области, сохранявшееся с переписи 1989 г. на уровне соответственно 80,7 и 19,3 %, незначительно изменилось в 2010 г. – 80,6 и 19,4 % (4,1:1,0). Соотношение мужчин и женщин составило 1,0:1,2. При этом соотношение городских мужчин и городских женщин, а также сельских мужчин и сельских женщин было примерно одинаковым – 1,0:1,2 и 1,0:1,1 соответственно [15]. Однако среди заболевших РМП в сельской местности мужчин было в 6,1 раза больше, чем женщин. У городских мужчин по сравнению с городскими женщинами заболевание наблюдалось также чаще, соотношение мужчин и женщин составило 3,6:1,0.

Половина всех пациентов (49,6 %) имели I стадию заболевания, II стадия выявлена у 29,3 %, III стадия – у 9,6 %, IV стадия – у 5,6 % (табл. 2).

При этом I стадия наблюдалась у 50,8 % городских жителей и у 44,6 % сельских. Эту стадию заболевания чаще выявляли у городских мужчин (49,8 %) по сравнению с сельскими (42,0 %) и у сельских женщин (60,0 %) по сравнению с городскими (54,6 %).

У 31,9 % проживающих в сельской местности и у 28,6 % горожан определялась II стадия заболевания. При этом чаще диагностировали эту стадию у сельских мужчин (32,8 %).

**Таблица 1.** *Распределение больных раком мочевого пузыря в Самарской области по полу и возрасту за период 2010–2012 гг.*
**Table 1.** *Distribution of patients with bladder cancer in the Samara region by gender and age, 2010–2012*

| Возраст, лет<br>Age, years | Мужчины<br>Men | | Женщины<br>Women | | Всего<br>Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *n* | % | *n* | % | *n* | % |
| <40 | 19 | 2,3 | 6 | 2,8 | 25 | 2,4 |
| 40–49 | 44 | 5,2 | 4 | 1,9 | 48 | 4,5 |
| 50–59 | 194 | 22,9 | 37 | 17,4 | 231 | 21,8 |
| 60–69 | 248 | 29,3 | 60 | 28,2 | 308 | 29,1 |
| ≥70 | 341 | 40,3 | 106 | 49,7 | 447 | 42,2 |
| *Всего*<br>*Total* | 846 | 100 | 213 | 100 | 1059 | 100 |

**Таблица 2.** *Распределение больных раком мочевого пузыря по стадиям, полу и месту проживания за период 2010–2012 гг.*
**Table 2.** *Distribution of patients with bladder cancer by stage, gender and place of residence, 2010–2012*

| Стадия<br>Stage | Городские жители<br>Urban population | | | | Сельские жители<br>Rural population | | | | Всего<br>Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | мужчины<br>men | | женщины<br>women | | мужчины<br>men | | женщины<br>women | | | |
| | *n* | % | *n* | % | *n* | % | *n* | % | *n* | % |
| I | 330 | 49,8 | 100 | 54,6 | 77 | 42,0 | 18 | 60,0 | 525 | 49,6 |
| II | 191 | 28,8 | 51 | 27,9 | 60 | 32,8 | 8 | 26,7 | 310 | 29,3 |
| III | 67 | 10,1 | 11 | 6,0 | 23 | 12,6 | 1 | 3,3 | 102 | 9,6 |
| IV | 41 | 6,2 | 8 | 4,4 | 10 | 5,5 | – | – | 59 | 5,6 |
| Без стадии<br>Without stage | 34 | 5,1 | 13 | 7,1 | 13 | 7,1 | 3 | 10,0 | 63 | 5,9 |
| *Всего*<br>*Total* | 663 | 100 | 183 | 100 | 183 | 100 | 30 | 100 | 1059 | 100 |

Сельские жители также чаще имели III стадию заболевания (11,3 %) по сравнению с городскими (9,2 %). Наиболее часто эта стадия была выявлена у сельских мужчин (12,6 %).

У 5,8 % горожан и у 4,7 % проживающих в сельской местности обнаружена IV стадия заболевания.

Стадийность опухолевого процесса не установлена у 5,9 % пациентов (у 5,6 % городских жителей и у 7,5 % сельских).

Интересно также рассмотреть более подробно гендерные особенности рака данной локализации [16, 17].

Оказалось, что у женщин выявляли I и II стадии заболевания чаще (83,1 %), чем у мужчин (77,7 %). При этом III и IV стадии чаще диагностировали у мужчин (16,7 %), чем у женщин (9,4 %). Стадия не установлена у 5,6 % мужчин и у 7,5 % женщин.

Однако различия в показателях, характеризующих число лиц, проживающих в городе и сельской местности, мужчин и женщин в зависимости от стадии не достигли статистической значимости ($p$ >0,05) (см. табл. 2).

Морфологическая верификация практически не отличалась у городских и сельских больных – 95,0 и 94,4 % соответственно.

У пациентов чаще определяли переходно-клеточный рак – 96,0 %. Недифференцированный рак выявили у 1,1 %, аденокарциному – у 1,6 %, плоскоклеточный рак – у 0,7 % заболевших. В оставшихся 0,6 % верифицированных случаев установлены различные гистологические варианты: лейомиосаркома, цитологически выявленные опухолевые клетки, перстневидноклеточный рак.

При анализе 1- и 5-летней выживаемости больных РМП в Самарской области за период 2010–2012 гг.

**Таблица 3.** *Показатели кумулятивной БРВ, ОСВ и ОВ жителей Самарской области, которым диагноз рака мочевого пузыря был установлен в 2010–2012 гг., в зависимости от места жительства, P ± m, %*

**Table 3.** *Indicators of cumulative RFS, TSS and OS of residents of the Samara region who were diagnosed with bladder cancer in 2010–2012, depending on the place of residence, P ± m, %*

| Период наблюдения, мес Observation period, months | Все население области All population | | | Городские жители Urban population | | | Сельские жители Rural population | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | БРВ RFS | ОСВ TSS | ОВ OS | БРВ RFS | ОСВ TSS | ОВ OS | БРВ RFS | ОСВ TSS | ОВ OS |
| 12 | 75,9 ± 1,3 | 81,1 ± 1,2 | 77,9 ± 1,3 | 78,3 ± 1,4 | 82,1 ± 1,4 | 78,8 ± 1,4 | 66,3 ± 3,3 | 77,1 ± 2,9 | 74,2 ± 3,0 |
| 24 | 66,6 ± 1,5 | 74,3 ± 1,4 | 68,9 ± 1,4 | 68,7 ± 1,6 | 75,7 ± 1,5 | 69,9 ± 1,6 | 58,2 ± 3,5 | 68,6 ± 3,3 | 64,7 ± 3,3 |
| 36 | 61,1 ± 1,6 | 70,3 ± 1,5 | 62,8 ± 1,5 | 63,4 ± 1,7 | 71,9 ± 1,6 | 64,1 ± 1,7 | 51,9 ± 3,5 | 64,3 ± 3,4 | 57,6 ± 3,4 |
| 48 | 57,9 ± 1,6 | 68,5 ± 1,5 | 58,3 ± 1,5 | 59,8 ± 1,8 | 69,9 ± 1,6 | 59,7 ± 1,7 | 50,2 ± 3,6 | 63,2 ± 3,4 | 52,4 ± 3,4 |
| 60 | 55,7 ± 1,6 | 66,6 ± 1,5 | 53,8 ± 1,5 | 57,9 ± 1,8 | 68,1 ± 1,7 | 55,2 ± 1,7 | 47,2 ± 3,6 | 60,8 ± 3,5 | 48,2 ± 3,4 |

***Примечание.*** *Здесь и в табл. 4–7: БРВ – безрецидивная выживаемость; ОСВ – опухолевоспецифическая выживаемость; ОВ – общая выживаемость; P – показатель выживаемости; m – стандартная ошибка показателя выживаемости.*
***Note.*** *Here and in tables 4–7: RFS – relapse-free survival; TSS – tumor-specific survival; OS – overall survival; P –survival rate; m – standard error of survival rate.*

выявлены более высокие показатели ОСВ по сравнению с показателями ОВ, что указывает на наличие интеркуррентных причин смерти при злокачественных опухолях этой локализации. Диапазон разницы возрастал от 3,2 % (1-летняя выживаемость) до 13,5 % (5-летняя выживаемость) (табл. 3).

У населения Самарской области в целом за этот период 1-летняя БРВ при РМП составила 75,9 ± 1,3 %, ОВ – 77,9 ± 1,3 %, ОСВ – 81,1 ± 1,2 %, 5-летняя – 55,7 ± 1,6; 53,8 ± 1,5 и 66,6 ± 1,5 % соответственно.

При сравнении выживаемости городского и сельского населения у горожан обнаружена достоверно более высокая БРВ, чем у жителей села: 1-летняя – 78,3 и 66,3 % ($p$ <0,001), 5-летняя – 57,9 и 47,2 % ($p$ <0,01) соответственно.

Разница между городскими и сельскими жителями в показателях 1-летней (82,1 и 77,1 %) и 5-летней (68,1 и 60,8 %) ОСВ не достигла статистической значимости ($p$ >0,05 и $p$ >0,05 соответственно).

Сравнение показателей выживаемости в зависимости от распределения по полу выявило, что у мужчин и женщин 1-летняя БРВ (76,0 и 75,5 %) и ОСВ (81,1 и 81,0 %) практически была одинаковой, а 5-летняя БРВ женщин значимо выше, чем у мужчин, – 61,9 и 54,1 % соответственно ($p$ <0,05). Уровень 5-летней ОВ женщин по сравнению с соответствующим уровнем выживаемости мужчин был также достоверно выше (60,0 и 52,2 %; $p$ <0,05) при отсутствии достоверной разницы в 5-летней ОСВ мужчин и женщин (65,7 и 70,4 %; $p$ >0,05) (табл. 4, 5).

**Таблица 4.** *Показатели кумулятивной БРВ, ОСВ и ОВ мужчин Самарской области, которым диагноз рака мочевого пузыря был установлен в 2010–2012 гг., в зависимости от места жительства, P ± m, %*

**Table 4.** *Indicators of cumulative RFS, TSS and OS of men in the Samara region who were diagnosed with bladder cancer in 2010–2012, depending on the place of residence, P ± m, %*

| Период наблюдения, мес Observation period, months | Все мужское население области All men | | | Городские мужчины Urban men | | | Сельские мужчины Rural men | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | БРВ RFS | ОСВ TSS | ОВ OS | БРВ RFS | ОСВ TSS | ОВ OS | БРВ RFS | ОСВ TSS | ОВ OS |
| 12 | 76,0 ± 1,5 | 81,1 ± 1,4 | 77,9 ± 1,4 | 78,8 ± 1,6 | 82,7 ± 1,5 | 79,3 ± 1,6 | 65,9 ± 3,6 | 75,6 ± 3,2 | 72,7 ± 3,3 |
| 24 | 66,4 ± 1,7 | 74,2 ± 1,6 | 68,4 ± 1,6 | 69,2 ± 1,9 | 76,4 ± 1,7 | 70,1 ± 1,8 | 56,4 ± 3,8 | 66,2 ± 3,6 | 62,2 ± 3,6 |
| 36 | 60,3 ± 1,8 | 69,9 ± 1,6 | 62,0 ± 1,7 | 62,9 ± 2,0 | 72,0 ± 1,8 | 63,7 ± 1,9 | 50,8 ± 3,8 | 62,5 ± 3,7 | 55,6 ± 3,7 |
| 48 | 56,5 ± 1,8 | 68,1 ± 1,7 | 57,6 ± 1,7 | 58,6 ± 2,0 | 70,0 ± 1,9 | 59,3 ± 1,9 | 48,8 ± 3,9 | 61,2 ± 3,7 | 51,2 ± 3,7 |
| 60 | 54,1 ± 1,8 | 65,7 ± 1,7 | 52,2 ± 1,7 | 56,5 ± 2,0 | 67,7 ± 1,9 | 53,5 ± 1,9 | 45,4 ± 3,9 | 58,4 ± 3,8 | 47,4 ± 3,7 |

**Таблица 5.** *Показатели кумулятивной БРВ, ОСВ и ОВ женщин Самарской области, которым диагноз рака мочевого пузыря был установлен в 2010–2012 гг., в зависимости от места жительства, P ± m, %*

**Table 5.** *Indicators of cumulative RFS, TSS and OS of women in the Samara region who were diagnosed with bladder cancer in 2010–2012, depending on the place of residence, P ± m, %*

| Период наблюдения, мес Observation period, months | Все женское население области All women | | | Городские женщины Urban women | | | Сельские женщины Rural women | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | БРВ RFS | ОСВ TSS | ОВ OS | БРВ RFS | ОСВ TSS | ОВ OS | БРВ RFS | ОСВ TSS | ОВ OS |
| 12 | 75,5 ± 3,0 | 81,0 ± 2,7 | 77,9 ± 2,8 | 76,5 ± 3,2 | 80,1 ± 3,0 | 77,0 ± 3,1 | 69,0 ± 8,6 | 86,2 ± 6,4 | 83,3 ± 6,8 |
| 24 | 67,1 ± 3,3 | 74,6 ± 3,1 | 70,9 ± 3,1 | 66,8 ± 3,5 | 73,2 ± 3,4 | 69,4 ± 3,4 | 69,0 ± 8,6 | 82,8 ± 7,0 | 80,0 ± 7,3 |
| 36 | 64,1 ± 3,4 | 72,0 ± 3,2 | 66,2 ± 3,2 | 65,1 ± 3,6 | 71,4 ± 3,4 | 65,6 ± 3,5 | 58,6 ± 9,2 | 75,6 ± 8,0 | 70,0 ± 8,4 |
| 48 | 63,0 ± 3,4 | 70,4 ± 3,2 | 61,0 ± 3,3 | 63,8 ± 3,6 | 69,5 ± 3,5 | 61,2 ± 3,6 | 58,6 ± 9,2 | 75,6 ± 8,0 | 60,0 ± 8,9 |
| 60 | 61,9 ± 3,4 | 70,4 ± 3,2 | 60,0 ± 3,4 | 62,5 ± 3,7 | 69,5 ± 3,5 | 61,2 ± 3,6 | 58,6 ± 9,2 | 75,6 ± 8,0 | 52,9 ± 9,2 |

Однако результат 5-летней ОСВ при I стадии у женщин по сравнению с соответствующим показателем выживаемости у мужчин имел значимое превышение (95,6 и 87,4 %; $p$ <0,01).

При анализе показателей 1-летней БРВ и ОСВ у мужчин, проживающих в городе и селе, обнаружены достоверно более низкие показатели у сельских жителей – 65,9 и 75,6 %, чем у городских – 78,8 и 82,7 % ($p$ <0,01 и $p$ <0,05) соответственно. Аналогичные закономерности получены при сравнении соответствующих 5-летних показателей – 45,4 и 58,4 %, 56,5 и 67,7 % ($p$ <0,05 и $p$ <0,05).

Различия как в показателях 1-летней БРВ и ОСВ городских и сельских женщин (76,5 и 80,1 %, 69,0 и 86,2 %), так и в 5-летней (62,5 и 69,5 %, 58,6 и 75,6 %) были недостоверными ($p$ >0,05; $p$ >0,05; $p$ >0,05; $p$ >0,05 соответственно), несмотря на то, что ОСВ сельских женщин выше, чем городских, а БРВ выше у городских.

Интересно проследить и динамику вероятности прожить каждый отдельный год. У больных в целом она минимальна в первом году, в течение которого умирают 18,9 % больных ($p$ <0,001), т. е. выживаемость больных в этом интервале была значительно ниже, чем в последующие. В каждый из следующих 4 лет наблюдался рост вероятности выжить.

Возрастание стадии заболевания значимо снижает выживаемость больных как в целом у обоего пола, так и отдельно у мужчин и женщин.

У больных в целом при I стадии заболевания 1- и 5-летняя ОСВ (96,5 и 89,3 %) была значимо выше ($p$ <0,001 и $p$ <0,001) соответствующих показателей при II стадии (86,5 и 60,6 %). При II стадии рака 1- и 5-летняя выживаемость (86,5 и 60,6 %) оказалась значимо выше ($p$ <0,001 и $p$ <0,001) соответствующих значений при III стадии (54,7 и 28,0 %). При III стадии 1- и 5-летняя выживаемость (54,7 и 28,0 %) была значимо выше ($p$ <0,001 и $p$ <0,05) соответствующих показателей при IV стадии (24,1 и 12,4 %) (табл. 6).

При этом уровень 5-летней выживаемости всех пациентов в регионе находится в диапазоне выживаемости при РМП I и II стадий: 5-летняя ОВ – 53,8 %, ОСВ – 66,6 %.

Наиболее низкие показатели 1- и 5-летней ОСВ определялись у больных с неустановленной стадией заболевания – 19,0 и 10,8 % соответственно. Доля последних в структуре заболевших РМП – 5,9 %.

Анализ БРВ у лиц обоего пола и отдельно у мужчин и женщин с учетом стадии опухолевого процесса также выявил обратную зависимость выживаемости от распространенности.

Общепринято, что независимыми факторами прогноза являются стадия заболевания и степень дифференцировки опухоли.

Зависимость риска наступления рецидива и летального исхода от стадии РМП, оцененная с помощью *log-rank*-критерия Мантеля–Кокса, была также статистически значимой ($p$ <0,001) (рис. 1, 2).

Изучение выживаемости больных со злокачественными опухолями в зависимости от гистологической структуры проведено в 1005 случаях (табл. 7).

С учетом наибольшего числа больных с переходноклеточным РМП ($n$ = 965) нами проведено сравнение показателей выживаемости данной гистологической формы с другими формами.

Что касается БРВ, то достоверная разница установлена только между группами переходно-клеточного и недифференцированного рака в показателях 5-летней выживаемости – 58,3 и 27,3 % ($p$ <0,01).

**Таблица 6.** *Показатели кумулятивной БРВ, ОСВ и ОВ жителей Самарской области, которым диагноз рака мочевого пузыря был установлен в 2010–2012 гг., в зависимости от стадии, P ± m, %*

**Table 6.** *Indicators of cumulative RFS, TSS and OS of residents of the Samara region who were diagnosed with bladder cancer in 2010–2012, depending on the stage, P ± m, %*

| Стадия Stage | Период наблюдения, мес Observation period, months | Оба пола Both genders | | | Мужчины Men | | | Женщины Women | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | БРВ RFS | ОСВ TSS | ОВ OS | БРВ RFS | ОСВ TSS | ОВ OS | БРВ RFS | ОСВ TSS | ОВ OS |
| I | | *n* = 525 | | | *n* = 407 | | | *n* = 118 | | |
| | 12 | 92,0 ± 1,2 | 96,5 ± 0,8 | 93,5 ± 1,1 | 91,7 ± 1,4 | 95,9 ± 1,0 | 93,1 ± 1,3 | 93,0 ± 2,4 | 98,2 ± 1,2 | 94,9 ± 2,0 |
| | 24 | 86,2 ± 1,5 | 93,0 ± 1,1 | 87,6 ± 1,4 | 85,1 ± 1,8 | 92,0 ± 1,4 | 86,2 ± 1,7 | 89,5 ± 2,9 | 96,5 ± 1,7 | 92,4 ± 2,4 |
| | 36 | 82,2 ± 1,7 | 91,8 ± 1,2 | 84,6 ± 1,6 | 80,3 ± 2,0 | 90,7 ± 1,5 | 83,3 ± 1,9 | 88,6 ± 3,0 | 95,6 ± 1,9 | 89,0 ± 2,9 |
| | 48 | 78,3 ± 1,9 | 91,1 ± 1,3 | 80,5 ± 1,7 | 75,5 ± 2,2 | 89,8 ± 1,6 | 79,1 ± 2,0 | 87,7 ± 3,1 | 95,6 ± 1,9 | 85,6 ± 3,2 |
| | 60 | 76,0 ± 1,9 | 89,3 ± 1,4 | 75,0 ± 1,9 | 72,8 ± 2,3 | 87,4 ± 1,7 | 72,4 ± 2,2 | 86,7 ± 3,2 | 95,6 ± 1,9 | 83,9 ± 3,4 |
| II | | *n* = 310 | | | *n* = 251 | | | *n* = 59 | | |
| | 12 | 76,5 ± 2,5 | 86,5 ± 2,0 | 82,8 ± 2,1 | 77,9 ± 2,7 | 88,3 ± 2,1 | 84,4 ± 2,3 | 70,7 ± 6,0 | 78,9 ± 5,4 | 76,3 ± 5,5 |
| | 24 | 61,1 ± 2,9 | 75,3 ± 2,5 | 69,6 ± 2,6 | 63,1 ± 3,2 | 77,8 ± 2,7 | 71,6 ± 2,9 | 53,0 ± 6,6 | 64,6 ± 6,4 | 61,0 ± 6,4 |
| | 36 | 53,5 ± 3,0 | 66,8 ± 2,8 | 58,6 ± 2,8 | 55,3 ± 3,3 | 69,1 ± 3,1 | 60,4 ± 3,1 | 45,7 ± 6,6 | 57,0 ± 6,7 | 50,8 ± 6,5 |
| | 48 | 50,3 ± 3,0 | 63,6 ± 2,9 | 52,1 ± 2,8 | 52,0 ± 3,3 | 66,2 ± 3,2 | 54,8 ± 3,2 | 43,5 ± 6,7 | 52,4 ± 6,9 | 40,3 ± 6,4 |
| | 60 | 46,9 ± 3,0 | 60,6 ± 3,0 | 46,8 ± 2,8 | 48,3 ± 3,4 | 62,6 ± 3,3 | 48,3 ± 3,2 | 41,4 ± 6,7 | 52,4 ± 6,9 | 40,3 ± 6,4 |
| III | | *n* = 102 | | | *n* = 90 | | | *n* = 12 | | |
| | 12 | 54,7 ± 5,1 | 54,7 ± 5,1 | 51,0 ± 5,0 | 54,2 ± 5,5 | 53,6 ± 5,4 | 50,0 ± 5,3 | 58,3 ± 14,2 | 63,6 ± 14,5 | 58,3 ± 14,2 |
| | 24 | 42,4 ± 5,1 | 43,8 ± 5,1 | 40,0 ± 4,9 | 42,9 ± 5,5 | 43,6 ± 5,5 | 39,8 ± 5,2 | 38,9 ± 14,7 | 45,5 ± 15,0 | 41,7 ± 14,2 |
| | 36 | 31,8 ± 4,9 | 35,7 ± 5,0 | 31,0 ± 4,6 | 32,2 ± 5,3 | 34,4 ± 5,3 | 29,5 ± 4,8 | 38,9 ± 14,7 | 45,5 ± 15,0 | 41,7 ± 14,2 |
| | 48 | 27,7 ± 4,8 | 29,3 ± 4,9 | 23,8 ± 4,3 | 27,3 ± 5,2 | 28,4 ± 5,2 | 22,5 ± 4,5 | 29,2 ± 13,9 | 36,4 ± 14,5 | 33,3 ± 13,6 |
| | 60 | 27,7 ± 4,8 | 28,0 ± 4,8 | 21,7 ± 4,1 | 27,3 ± 5,2 | 26,8 ± 5,1 | 20,1 ± 4,3 | 29,2 ± 13,9 | 36,4 ± 14,5 | 33,3 ± 13,6 |
| IV | | *n* = 59 | | | *n* = 51 | | | *n* = 8 | | |
| | 12 | 20,7 ± 5,3 | 24,1 ± 5,6 | 23,7 ± 5,5 | 23,5 ± 5,9 | 27,5 ± 6,3 | 27,5 ± 6,3 | – | – | – |
| | 24 | 13,8 ± 4,5 | 15,5 ± 4,8 | 15,3 ± 4,7 | 15,7 ± 5,1 | 17,6 ± 5,3 | 17,6 ± 5,3 | – | – | – |
| | 36 | 8,3 ± 4,1 | 12,4 ± 4,7 | 6,8 ± 3,3 | 9,4 ± 4,6 | 14,1 ± 5,3 | 7,8 ± 3,8 | – | – | – |
| | 48 | 8,3 ± 4,1 | 12,4 ± 4,7 | 6,8 ± 3,3 | 9,4 ± 4,6 | 14,1 ± 5,3 | 7,8 ± 3,8 | – | – | – |
| | 60 | 8,3 ± 4,1 | 12,4 ± 4,7 | 6,8 ± 3,3 | 9,4 ± 4,6 | 14,1 ± 5,3 | 7,8 ± 3,8 | – | – | – |
| Без стадии Without stage | | *n* = 63 | | | *n* = 47 | | | *n* = 16 | | |
| | 12 | 20,7 ± 5,3 | 19,0 ± 5,2 | 17,5 ± 4,8 | 23,8 ± 6,6 | 21,4 ± 6,3 | 19,1 ± 5,7 | 12,5 ± 8,3 | 12,5 ± 8,3 | 12,5 ± 8,3 |
| | 24 | 12,9 ± 4,9 | 10,8 ± 4,6 | 6,3 ± 3,1 | 15,9 ± 6,3 | 12,9 ± 6,0 | 6,4 ± 3,6 | 6,3 ± 6,1 | 6,3 ± 6,1 | 6,3 ± 6,1 |
| | 36 | 10,3 ± 4,5 | 10,8 ± 4,6 | 6,3 ± 3,1 | 11,9 ± 5,9 | 12,9 ± 6,0 | 6,4 ± 3,6 | 6,3 ± 6,1 | 6,3 ± 6,1 | 6,3 ± 6,1 |
| | 48 | 10,3 ± 4,5 | 10,8 ± 4,6 | 6,3 ± 3,1 | 11,9 ± 5,9 | 12,9 ± 6,0 | 6,4 ± 3,6 | 6,3 ± 6,1 | 6,3 ± 6,1 | 6,3 ± 6,1 |
| | 60 | 10,3 ± 4,5 | 10,8 ± 4,6 | 6,3 ± 3,1 | 11,9 ± 5,9 | 12,9 ± 6,0 | 6,4 ± 3,6 | 6,3 ± 6,1 | 6,3 ± 6,1 | 6,3 ± 6,1 |
| *Всего* *Total* | | *n* = 1059 | | | *n* = 846 | | | *n* = 213 | | |
| | 12 | 75,9 ± 1,3 | 81,1 ± 1,2 | 77,9 ± 1,3 | 76,0 ± 1,5 | 81,1 ± 1,4 | 77,9 ± 1,4 | 75,5 ± 3,0 | 81,0 ± 2,7 | 77,9 ± 2,8 |
| | 24 | 66,6 ± 1,5 | 74,3 ± 1,4 | 68,9 ± 1,4 | 66,4 ± 1,7 | 74,2 ± 1,6 | 68,4 ± 1,6 | 67,1 ± 3,3 | 74,6 ± 3,1 | 70,9 ± 3,1 |
| | 36 | 61,1 ± 1,6 | 70,3 ± 1,5 | 62,8 ± 1,5 | 60,3 ± 1,8 | 69,9 ± 1,6 | 62,0 ± 1,7 | 64,1 ± 3,4 | 72,0 ± 3,2 | 66,2 ± 3,2 |
| | 48 | 57,9 ± 1,6 | 68,5 ± 1,5 | 58,3 ± 1,5 | 56,5 ± 1,8 | 68,1 ± 1,7 | 57,6 ± 1,7 | 63,0 ± 3,4 | 70,4 ± 3,2 | 61,0 ± 3,3 |
| | 60 | 55,7 ± 1,6 | 66,6 ± 1,5 | 53,8 ± 1,5 | 54,1 ± 1,8 | 65,7 ± 1,7 | 52,2 ± 1,7 | 61,9 ± 3,4 | 70,4 ± 3,2 | 60,0 ± 3,4 |

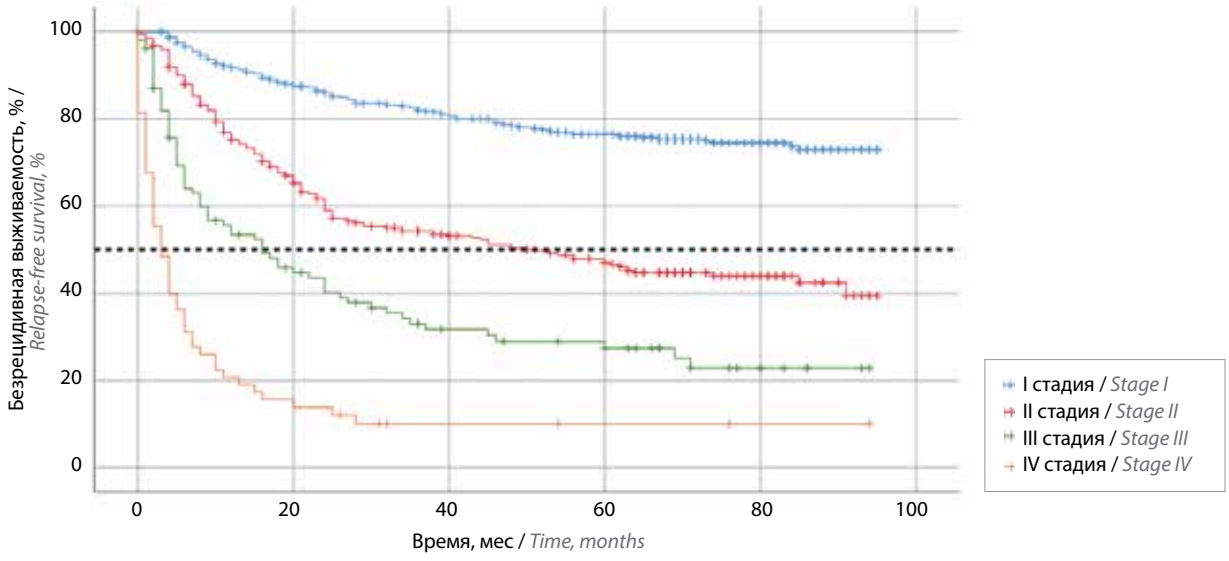



**Рис. 1.** *Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии рака мочевого пузыря*
**Fig. 1.** *Relapse-free survival depending on the stage of bladder cancer*

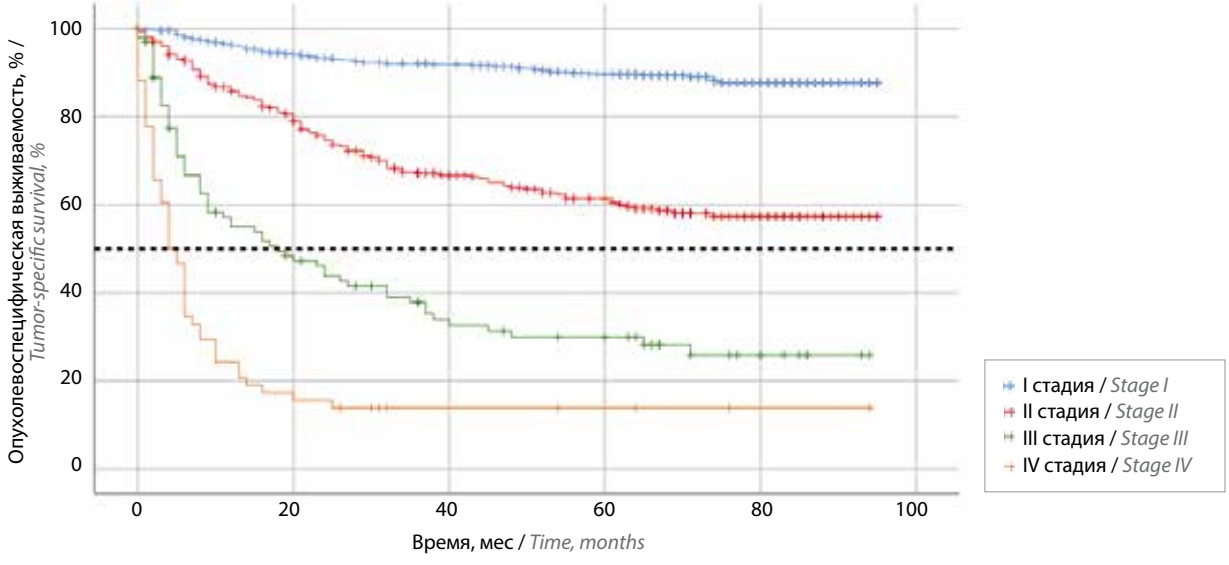



**Рис. 2.** *Опухолевоспецифическая выживаемость в зависимости от стадии рака мочевого пузыря*
**Fig. 2.** *Tumor-specific survival rate depending on the stage of bladder cancer*

Результаты 1- и 5-летней ОСВ при переходно-клеточном раке составили соответственно 84,6 и 70,1 %, при аденокарциноме – 62,5 и 28,1 % со статистически достоверным различием только в показателях 5-летней выживаемости ($p$ >0,05 и $p$ <0,001).

Показатели 1- и 5-летней ОСВ были низкими для больных с недифференцированным раком (63,6 и 36,4 %) со значимым различием только с 5-летней ОСВ больных переходно-клеточным раком ($p$ <0,05).

Разница в выживаемости между группами переходно-клеточного рака и плоскоклеточного рака не достигла статистической значимости ($p$ >0,05).

Выявлена зависимость выживаемости от гистопатологической градации переходно-клеточного рака.

Показатели как 1-летней, так и 5-летней БРВ при высокодифференцированной форме оказались статистически значимо выше таковых при умеренно-дифференцированной форме – 93,4 и 78,7 % и 85,6 и 65,6 % соответственно ($p$ <0,01 и $p$ <0,01).

При умеренно-дифференцированной форме результаты 1- и 5-летней БРВ (85,6 и 65,6 %) были значимо выше ($p$ <0,05 и $p$ <0,001) соответствующих показателей при низкодифференцированной форме (75,9 и 43,5 %).

**Таблица 7.** *Показатели кумулятивной БРВ, ОСВ жителей Самарской области, которым диагноз рака мочевого пузыря был установлен в 2010–2012 гг., в зависимости от морфологической характеристики злокачественных опухолей мочевого пузыря, P ± m, %*

**Table 7.** *Indicators of cumulative RFS, TSS of residents of the Samara region who were diagnosed with bladder cancer in 2010–2012, depending on the morphological characteristics of malignant tumors of the bladder, P ± m, %*

| Гистологическая структура опухоли<br>Histology | БРВ<br>RFS | | | | | ОСВ<br>TSS | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Год наблюдения<br>Year of observation | | | | | Год наблюдения<br>Year of observation | | | | |
| | 1-й<br>1st | 2-й<br>2nd | 3-й<br>3rd | 4-й<br>4th | 5-й<br>5th | 1-й<br>1st | 2-й<br>2nd | 3-й<br>3rd | 4-й<br>4th | 5-й<br>5th |
| Злокачественная опухоль<br>Malignant tumor | 78,2 ± 1,3 | 68,8 ± 1,5 | 63,2 ± 1,6 | 59,8 ± 1,6 | 57,6 ± 1,6 | 83,9 ± 1,2 | 77,2 ± 1,4 | 73,2 ± 1,4 | 71,3 ± 1,5 | 69,3 ± 1,5 |
| Переходно-клеточный рак<br>Transitional cell carcinoma | 78,7 ± 1,3 | 69,4 ± 1,5 | 64,0 ± 1,6 | 60,6 ± 1,6 | 58,3 ± 1,7 | 84,6 ± 1,2 | 78,0 ± 1,4 | 74,1 ± 1,5 | 72,2 ± 1,5 | 70,1 ± 1,5 |
| Переходно-клеточный рак без степени дифференцировки<br>Transitional cell carcinoma without degree of differentiation | 56,4 ± 3,1 | 45,2 ± 3,1 | 38,5 ± 3,1 | 35,6 ± 3,1 | 34,1 ± 3,1 | 57,9 ± 3,1 | 47,0 ± 3,2 | 41,6 ± 3,2 | 38,7 ± 3,2 | 37,2 ± 3,2 |
| Высокодифференцированный рак<br>Highly differentiated carcinoma | 93,4 ± 1,4 | 88,1 ± 1,9 | 86,0 ± 2,0 | 82,1 ± 2,2 | 78,7 ± 2,4 | 97,4 ± 0,9 | 95,4 ± 1,2 | 95,0 ± 1,3 | 95,0 ± 1,3 | 92,1 ± 1,6 |
| Умеренно-дифференцированный рак<br>Moderately differentiated carcinoma | 85,6 ± 2,3 | 77,2 ± 2,8 | 70,0 ± 3,0 | 66,6 ± 3,1 | 65,6 ± 3,2 | 95,3 ± 1,4 | 89,1 ± 2,1 | 85,1 ± 2,4 | 83,1 ± 2,5 | 82,1 ± 2,6 |
| Низкодифференцированный рак<br>Low-differentiated carcinoma | 75,9 ± 3,7 | 58,7 ± 4,3 | 50,6 ± 4,4 | 47,2 ± 4,4 | 43,5 ± 4,5 | 87,2 ± 2,9 | 76,9 ± 3,7 | 67,7 ± 4,2 | 62,4 ± 4,4 | 59,4 ± 4,5 |
| Плоскоклеточный рак<br>Squamous cell carcinoma | 83,3 ± 15,2 | 83,3 ± 15,2 | 83,3 ± 15,2 | 66,7 ± 19,3 | 66,7 ± 19,3 | 83,3 ± 15,2 | 83,3 ± 15,2 | 83,3 ± 15,2 | 83,3 ± 15,2 | 83,3 ± 15,2 |
| Аденокарцинома<br>Adenocarcinoma | 62,5 ± 12,1 | 50,0 ± 12,5 | 42,9 ± 12,6 | 42,9 ± 12,6 | 42,9 ± 12,6 | 62,5 ± 12,1 | 56,3 ± 12,4 | 49,2 ± 12,7 | 49,2 ± 12,7 | 28,1 ± 11,7 |
| Недифференцированный рак<br>Undifferentiated cancer | 63,6 ± 14,5 | 36,4 ± 14,5 | 27,3 ± 13,4 | 27,3 ± 13,4 | 27,3 ± 13,4 | 63,6 ± 14.5 | 45,5 ± 15,0 | 36,4 ± 14,5 | 36,4 ± 14,5 | 36,4 ± 14,5 |
| Не подтвержденный гистологически<br>Not histologically confirmed | 29,2 ± 6,6 | 22,4 ± 6,1 | 17,5 ± 5,7 | 17,5 ± 5,7 | 17,5 ± 5,7 | 29,2 ± 6,6 | 20,2 ± 5,9 | 17,7 ± 5,7 | 17,7 ± 5,7 | 17,7 ± 5,7 |

Однако при высокодифференцированной форме только показатели 5-летней ОСВ значимо превысили таковые при умеренно-дифференцированной форме – 92,1 и 82,1 % соответственно ($p$ <0,01).

При низкодифференцированной форме и 1-, и 5-летняя ОСВ была значимо ниже соответствующих показателей при умеренно-дифференцированной форме – 87,2 и 59,4 % и 95,3 и 82,1 % ($p$ <0,05 и $p$ <0,001).

С помощью *log-rank*-критерия Мантеля–Кокса также установлено статистически значимое влияние степени дифференцировки переходно-клеточного РМП на возникновение риска рецидива и смерти от этого заболевания ($p$ <0,001) (рис. 3, 4).

На кафедре урологии проводилось изучение ОСВ больных Самарской области, которым было впервые установлено злокачественное поражение мочевого пузыря в 1999–2005 гг., что позволило выполнить сравнение показателей выживаемости за периоды 2000–2002 и 2010–2012 гг.

Благодаря полученным данным можно утверждать, что выявление пациентов с I стадией увеличилось почти в 3 раза ($p$ <0,001), а число больных с запущенными стадиями уменьшилось более чем в 2 раза ($p$ <0,001). Уменьшилось в 2,8 раза и число больных с неустановленной стадией ($p$ <0,001) (табл. 8, рис. 5).

Показатели ОСВ пациентов Самарской области за изучаемые временные периоды представлены в табл. 9.

Выявлены лучшие показатели ОСВ при РМП всего населения в период 2010–2012 гг. по сравнению с 2000–2002 гг.: 1-летняя – 81,1 и 75,4 % ($p$ <0,01), 5-летняя – 66,6 и 53,0 % ($p$ <0,001) соответственно.

Причем показатели 1- и 5-летней выживаемости горожан за период 2010–2012 гг. (82,1 и 68,1 %) оказались статистически значимо выше ($p$ <0,01 и $p$ <0,01) таковых за период 2000–2002 гг. (76,2 и 55,1 %).

У сельских жителей достоверно выше ($p$ <0,01) был только уровень 5-летней выживаемости за более поздний период по сравнению с более ранним – 60,8 и 42,7 %.

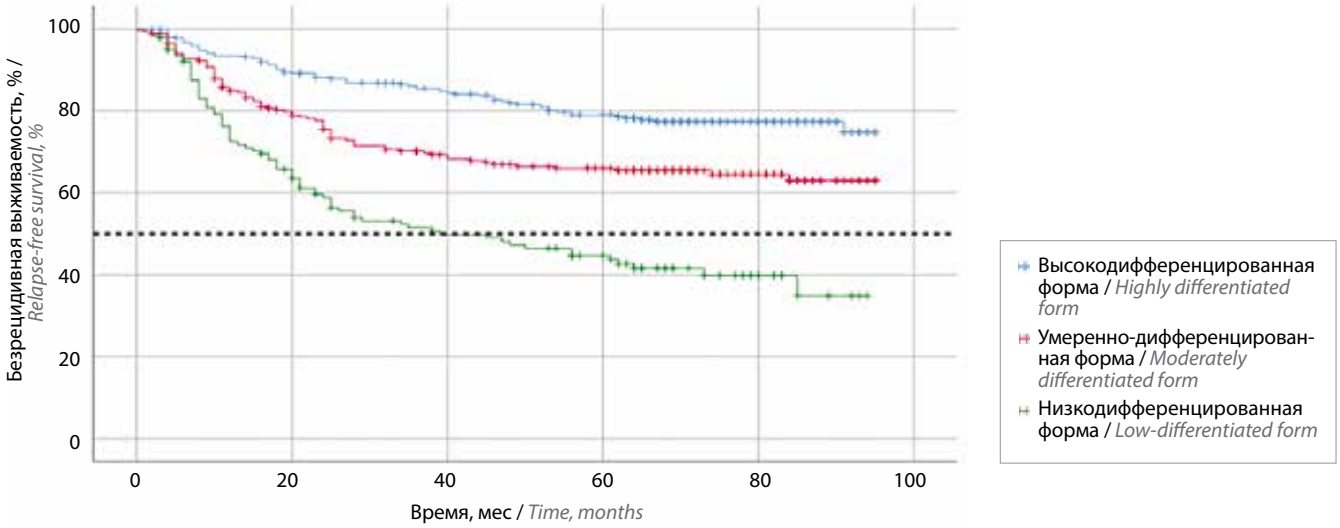



**Рис. 3.** *Безрецидивная выживаемость в зависимости от степени дифференцировки переходно-клеточного рака мочевого пузыря*
**Fig. 3.** *Relapse-free survival depending on the degree of differentiation of transitional cell carcinoma of the bladder*

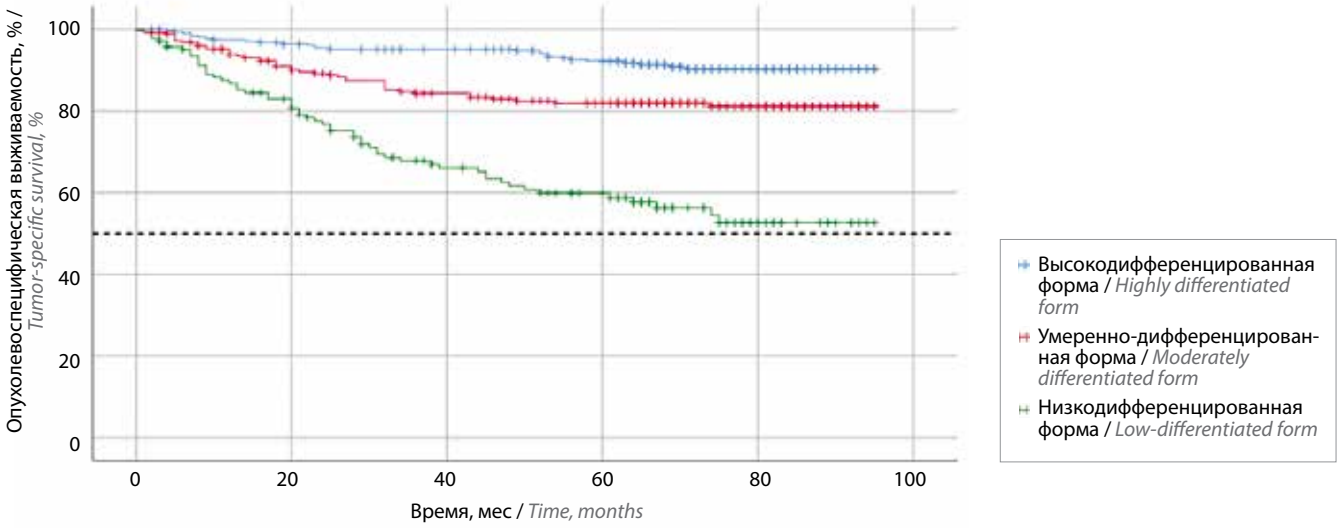



**Рис. 4.** *Опухолевоспецифическая выживаемость в зависимости от степени дифференцировки переходно-клеточного рака мочевого пузыря*
**Fig. 4.** *Tumor-specific survival rate depending on the degree of differentiation of transitional cell carcinoma of the bladder*

**Таблица 8.** *Распределение жителей Самарской области, которым диагноз рака мочевого пузыря был установлен в периоды 2000–2002 и 2010–2012 гг., по стадиям*

**Table 8.** *Distribution of residents of the Samara region who were diagnosed with bladder cancer was installed in 2000–2002 and 2010–2012, by stages*

| Стадия<br>Stage | 2000–2002 гг.<br>2000–2002 | | 2010–2012 гг.<br>2010–2012 | |
|---|---|---|---|---|
| | *n* | % | *n* | % |
| I | 188 | 17,0 | 525 | 49,6 |
| II | 370 | 33,4 | 310 | 29,3 |
| III | 260 | 23,5 | 102 | 9,6 |
| IV | 110 | 9,9 | 59 | 5,6 |
| Без стадии<br>Without stage | 179 | 16,2 | 63 | 5,9 |
| *Всего*<br>*Total* | 1107 | 100 | 1059 | 100 |

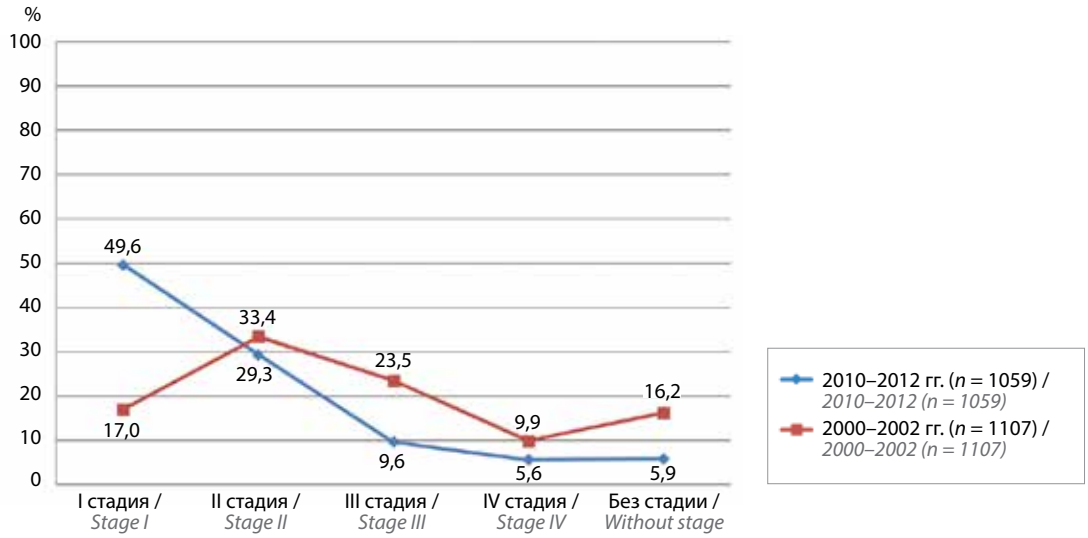



**Рис. 5.** *Распределение жителей Самарской области, которым диагноз рака мочевого пузыря был установлен в периоды 2000–2002 и 2010–2012 гг., по стадиям*
**Fig. 5.** *Distribution of residents of the Samara region who are diagnosed with bladder cancer was installed in 2000–2002 and 2010–2012, by stages*

**Таблица 9.** *Сравнение показателей кумулятивной опухолевоспецифической выживаемости жителей Самарской области, которым диагноз рака мочевого пузыря был установлен в периоды 2000–2002 и 2010–2012 гг., P ± m, %*

**Table 9.** *Comparison of indicators of cumulative tumor-specific survival of residents of the Samara region, who were diagnosed with bladder cancer in 2000–2002 and 2010–2012, P ± m, %*

| Период наблюдения, мес Observation period, months | 2000–2002 гг. 2000–2002 | | | 2010–2012 гг. 2010–2012 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Все население области All population | Городские жители Urban population | Сельские жители Rural population | Все население области All population | Городские жители Urban population | Сельские жители Rural population |
| 12 | 75,4 ± 1,4 | 76,2 ± 1,5 | 71,6 ± 3,5 | 81,1 ± 1,2 | 82,1 ± 1,4 | 77,1 ± 2,9 |
| 24 | 64,9 ± 1,5 | 66,3 ± 1,7 | 58,3 ± 3,9 | 74,3 ± 1,4 | 75,7 ± 1,5 | 68,6 ± 3,3 |
| 36 | 60,1 ± 1,6 | 61,6 ± 1,7 | 52,8 ± 4,0 | 70,3 ± 1,5 | 71,9 ± 1,6 | 64,3 ± 3,4 |
| 48 | 55,9 ± 1,6 | 57,7 ± 1,8 | 47,1 ± 4,0 | 68,5 ± 1,5 | 69,9 ± 1,6 | 63,2 ± 3,4 |
| 60 | 53,0 ± 1,7 | 55,1 ± 1,8 | 42,7 ± 4,0 | 66,6 ± 1,5 | 68,1 ± 1,7 | 60,8 ± 3,5 |

***Примечание.*** *P – показатель выживаемости; m – стандартная ошибка показателя выживаемости.*
***Note.*** *P –survival rate; m – standard error of survival rate.*

Также установлено, что за 2000–2002 гг. 5-летняя выживаемость городских больных была достоверно выше таковой у сельских – 55,1 и 42,7 % соответственно ($p$ <0,01).

## Обсуждение

В Самарской области проведено популяционное исследование выживаемости при злокачественных опухолях мочевого пузыря, которое позволяет сравнивать результаты с данными в других регионах нашей страны и зарубежных странах.

Так, в Самарской области 1- и 5-летняя ОВ больных РМП за период 2010–2012 гг. составила 77,9 и 53,8 % соответственно. В России 5-летняя ОВ при этом заболевании в 2015 г. составляла 50,3 %, в г. Санкт-Петербурге – 53,2 % [18]. В странах Европы за 2000–2007 гг. средние показатели 1- и 5-летней ОВ были несколько выше (82,3 и 58,5 %), чем в Самарской области, а в странах Восточной Европы – практически такими же (78,1 и 52,8 %) [3].

Также в нашем исследовании установлена более низкая выживаемость сельского населения и сельских мужчин при РМП по сравнению с городским населением и городскими мужчинами.

У городского населения при РМП 1- и 5-летняя БРВ была статистически значимо больше соответственно

на 12,0 и 10,7 %, чем у сельских жителей; у городских мужчин – на 12,9 и 10,8 % больше, чем у сельских.

Некоторые авторы, определяющие более низкую выживаемость сельских жителей при РМП, связывают ее с особенностями уклада жизни сельского населения, меньшей доступностью высококвалифицированной медицинской помощи жителям села, ограниченной возможностью выбора медицинского учреждения и, как следствие, с выявлением более распространенных форм опухоли [19].

Что касается гендерных особенностей, в Самарской области 1-летняя ОВ мужчин и женщин была идентичной – 77,9 и 77,9 %, 5-летняя ОВ оказалась выше у женщин, чем у мужчин, – 60,0 и 52,2 % соответственно. В странах Европы в среднем 1-летняя ОВ мужчин несколько выше (83,2 %), чем у женщин (79,7 %), соответствующие 5-летние показатели почти одинаковые – 58,4 и 59,1 % [3].

Установлено также, что показатели 1- и 5-летней ОСВ больных РМП за период 2010–2012 гг. имели статистически значимо лучшие значения по сравнению с 2000–2002 гг.

### Заключение

Результаты проведенного в Самарской области популяционного исследования выживаемости больных РМП выявили более высокую выживаемость пациентов, проживающих в городе, по сравнению с сельским населением, что может указывать на недостаточно развитую диагностику РМП и доступность высококвалифицированной помощи в сельской местности.

Также установлены более низкие показатели 5-летней выживаемости в мужской популяции, чем в женской. При этом 1-летняя выживаемость мужчин и женщин была практически одинаковой, что косвенно может указывать на сравнительно более эффективную организацию онкологической помощи лицам обоего пола на диагностическом этапе. ОСВ выше ОВ, что указывает на наличие интеркуррентных причин смерти.

Выявлено, что большинство больных умирают в течение первого года наблюдения, что требует внимания к 1-летним показателям выживаемости, не умаляя при этом значимости 5-летних.

Определена обратная зависимость выживаемости от степени распространенности опухолевого процесса. Уровень 5-летней выживаемости всех пациентов в регионе ассоциирован с выживаемостью при I и II стадиях РМП: ОВ – 53,8 %, ОСВ – 66,6 %.

Показатели выживаемости в период 2010–2012 гг. были значимо выше по сравнению с таковыми в период 2000–2002 гг., что может указывать на повышение доступности специализированной помощи населению и проведение тщательного мониторинга за пациентами со злокачественными опухолями мочевого пузыря в последнее десятилетие исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.)].
2. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. Часть II. СПб.: Коста, 2015. С. 248. [Merabishvili V.M. Cancer statistics (traditional methods and new information technologies). Guideline for physicians. Part II. Saint Petersburg: Kosta, 2015. 248 p. (In Russ.)].
3. Survival of Cancer Patients in Europe The EUROCARE. 5 Study: Section 1: Survival Analysis 2000–2007. Available at: https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx.
4. SEER cancer Statistics Review 1975–2016. Available at: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/results_merged/sect_27_urinary_bladder.pdf.
5. Cancer Incidence in Five Continents. Eds.: D. Parkin, S. Whelan, J. Ferlay, L. Teppo, D. Thomas. Vol. VIII. No. 155. Lyon: IARC Scientific Publications, 2002. 781 p.
6. Cancer Incidence in Five Continents. Eds.: M.P. Curado, B. Edwards, H.R. Shin et al. Vol. IX. No. 160. Lyon: IARC Scientific Publications, 2007.
7. Mackay J., Jemal A., Lee N.C., Parkin M. The cancer Atlas, 2006. 128 p.
8. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Часть I. Издание 2-е, дополненное. СПб.: Коста, 2015. 223 с. [Merabishvili V.M. Cancer statistics (traditional methods, new information technologies). Guideline for physicians. Part I. 2nd edn., suppl. Saint Petersburg: Kosta, 2015. 223 p. (In Russ.)].
9. Аналитические информационные системы онкологической службы России. Материалы Всероссийской научно-практической конференции онкологов России. Под ред. В.М. Мерабишвили, В.В. Старинского, В.Ф. Семиглазова, Ю.А. Щербука. СПб., 2008. 176 с. [Analytical information systems of the oncological service of Russia. Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference of Russian Oncologists. Eds.: V.M. Merabishvili, V.V. Starinsky, V.F. Semiglazov, Yu.A. Shcherbuk. Saint Petersburg, 2008. 176 p. (In Russ.)].
10. Старинский В.В., Мерабишвили В.М., Грецова В.И. и др. Организация и эксплуатация популяционного ракового регистра. Методические рекомендации. М., 2001. 14 с. [Starinskiy V.V., Merabishvili V.M., Gretsova V.I. et al. Organization and operation of the Population Cancer Registry. Methodical recommendations. Moscow, 2001. 14 p. (In Russ.)].
11. Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2005. 256 с. [Malignant tumors in Russia in 2003 (morbidity and morta-lity). Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI

im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2005. 256 p. (In Russ.)].
12. Егорова А.Г., Орлов А.Е., Сомов А.Н. и др. Злокачественные новообразования в Самарской области: обзор статистической информации за период 2003–2015 гг. Часть IV. Кумулятивная выживаемость по 4-летним интервалам: 2003–2006 гг. и 2007–2010 гг., 2004–2007 гг. и 2008–2011 гг. Под ред. А.Е. Орлова, С.А. Суслина, С.В. Козлова. Саратов: Амирит, 2017. 255 с. [Egorova A.G., Orlov A.E., Somov A.N. et al. Malignant neoplasms in the Samara region: a review of statistical information for the period 2003–2015. Part IV. Cumulative survival at 4-year intervals: 2003–2006 and 2007–2010, 2004–2007 and 2008–2011. Eds.: A.E. Orlov, S.A. Suslin, S.V. Kozlov. Saratov: Amirit, 2017. 255 p. (In Russ.)].
13. Низамова Р.С. Трубин А.Ю., Губанов Е.С., Боряев Е.А. Выживаемость при раке мочевого пузыря: монография. Самара: ИП Никифоров М.В., 2017. 206 с. [Nizamova R.S., Trubin A. Yu., Gubanov E.S., Boryaev E.A. Survival in bladder cancer: monograph. Samara: IP Nikiforov M.V., 2017. 206 p. (In Russ.)].
14. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2014. 40 с. [Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D., Starinskiy V.V. Characteristics and methods for calculating medical and statistical indicators used in oncology. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2014. 40 p. (In Russ.)].
15. Численность и размещение населения Самарской области: Статистический сборник. Самарастат, 2012. 113 с. [The size and distribution of the population of the Samara region: Statistical collection. Samarastat, 2012. 113 p. (In Russ.)].
16. Низамова Р.С., Пряничникова М.Б., Гаврилова Т.А. Гендерные различия в заболеваемости раком мочевого пузыря в Самарской области. Казанский медицинский журнал 2009;90(6):904–7. [Nizamova R.S., Pryanichnikova M.B., Gavrilova T.A. Gender differences in the incidence of bladder cancer in the Samara region. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 2009;90(6):904–7. (In Russ.)].
17. Корабельников А.С., Низамова Р.С. Скорректированная выживаемость пациентов при раке мочевого пузыря в Самарской области в различных половозрастных группах. Онкология и радиология Казахстана 2019;4(54):10. [Korabelnikov A.S., Nizamova R.S. Adjusted survival of patients with bladder cancer in the Samara region in different age and gender groups. Onkologiya i radiologiya Kazahstana = Oncology and Radiology of Kazakhstan 2019;4(54):10. (In Russ.)].
18. Хижа В.В., Мовчан К.Н., Попов С.В. и др. Статистические данные о случаях злокачественных новообразований в Санкт-Петербурге в 2011–2015 годах. Вестник Санкт-Петербургского университета 2017;2(1):60–82. [Khizha V.V., Movchan K.N., Popov S.V. et al. The statistical data of cancer cases in Saint-Petersburg within 2011–2015. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta = Bulletin of Saint Petersburg University 2017;2(1):60–82. (In Russ.)]. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.106
19. Залуцкий И.В., Антоненкова Н.Н., Прудывус И.С. Выживаемость онкологических больных в республике Беларусь в 1991–2005 гг. Минск: ВЭВЭР, 2008. С. 339. [Zalutskiy I.V., Antonenkova N.N., Prudyvus I.S. Survival of cancer patients in the Republic of Belarus in 1991–2005. Minsk: VEVER, 2008. P. 339 (In Russ.)].

**Вклад авторов**
А.С. Корабельников: создание базы данных больных, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Р.С. Низамова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, создание базы данных больных;
Р.Д. Андреева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
М.О. Воздвиженский: создание и анализ базы данных пациентов.
**Authors' contributions**
A.S. Korabelnikov: creating a database of patients, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, article writing;
R.S. Nizamova: development of research design, obtaining data for analysis, creating a database of patients;
R.D. Andreeva: review of publications on the topic of the article, article writing;
M.O. Vozdvyzhensky: creation and analysis of a patient database.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
А.С. Корабельников / A.S. Korabelnikov: https://orcid.org/0000-0003-1699-2959
Р.С. Низамова / R.S. Nizamova: https://orcid.org/0000-0003-4452-8547
Р.Д. Андреева / R.D. Andreeva: https://orcid.org/0000-0001-5385-7049
М.О. Воздвиженский / M.O. Vozdvyzhensky: https://orcid.org/0000-0001-5851-0968

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 212 от 11.10.2020.
**Compliance with patient rights and principles of bioethics**
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 212 dated 11.10.2020.

**Статья поступила:** 29.12.2021. **Принята к публикации:** 06.06.2022.
**Article submitted:** 29.12.2021. **Accepted for publication:** 06.06.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-142-163

CC BY 4.0

# Рекомендации по проведению тримодальной терапии рака мочевого пузыря (Невский консенсус 2021)

**Р.В. Новиков[1, 2], С.Н. Новиков[1], А.И. Новиков[3, 4], С.Б. Петров[1, 5, 6], С.А. Проценко[1], В.В. Протощак[7], С.В. Попов[7, 8], М.И. Школьник[9], Е.С. Шпиленя[4], А.В. Куренков[4], В.П. Сокуренко[9], Р.В. Орлова[2, 10], А.К. Носов[1], В.Д. Король[6], Д.Х. Латипова[1], Ю.В. Михеева[8], С.В. Канаев[1]**

*[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;*
*[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;*
*[3]ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;*
*[4]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;*
*[5]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;*
*[6]ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2;*
*[7]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;*
*[8]СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;*
*[9]ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;*
*[10]СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56*

**Контакты:** Роман Владимирович Новиков *novikov-spb@mail.ru*

Цель работы – уточнение и дополнение клинических рекомендаций по органосохраняющему лечению мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.
Стандартный протокол радикального консервативного лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря включает трансуретральную резекцию мочевого пузыря, дистанционную лучевую терапию с одновременной химиотерапией (радиосенсибилизацию) и называется тримодальной терапией. Широкое внедрение тримодальной терапии в отечественную практику ограничено отсутствием четких критериев для каждого из этапов. Участие в протоколе хирургов, радиационных онкологов и химиотерапевтов, с одной стороны, обеспечивает необходимый мультидисциплинарный характер лечения онкологического больного, с другой – затрудняет реализацию всего алгоритма.
Для осуществления поставленной задачи отделениями радиотерапии (модераторы проекта) и онкоурологии, а также отделением химиотерапии и инновационных технологий НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова под эгидой Петербургского онкологического научного общества сформирована группа экспертов, включающая радиационных онкологов, онкоурологов и химиотерапевтов федеральных и городских онкологических (образовательных) учреждений (г. Санкт-Петербург), имеющих опыт лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Разработка рекомендаций велась с учетом имеющихся рекомендаций ведущих профессиональных радиотерапевтических и онкологических (урологических) ассоциаций, опубликованных статей и собственного опыта.

**Ключевые слова:** рекомендации, рак мочевого пузыря, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, тримодальная терапия, органосохраняющее лечение, трансуретральная резекция, лучевая терапия, химиотерапия

**Для цитирования:** Новиков Р.В., Новиков С.Н., Новиков А.И. и др. Рекомендации по проведению тримодальной терапии рака мочевого пузыря (Невский консенсус 2021). Онкоурология 2022;18(2):142–63. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-142-163

# Guideline on trimodal therapy of bladder cancer (Nevskiy consensus 2021)

***R.V. Novikov[1, 2], S.N. Novikov[1], A.I. Novikov[3, 4], S.B. Petrov[1, 5, 6], S.A. Protsenko[1], V.V. Protoshchak[7], S.V. Popov[7, 8], M.I. Shkolnik[9], E.S. Shpilenya[4], A.V. Kurenkov[4], V.P. Sokurenko[9], R.V. Orlova[2, 10], A.K. Nosov[1], V.D. Korol[6], D.Kh. Latipova[1], Yu.V. Mikheeva[8], S.V. Kanaev[1]***

*[1]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;*
*[2]Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;*
*[3]Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;*
*[4]I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;*
*[5]I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;*
*[6]A.M. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Russian Emergency Situations Ministry; 4/2 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;*
*[7]S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;*
*[8]St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;*
*[9]A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;*
*[10]City Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia*

**Contacts:** Roman Vladimirovich Novikov *novikov-spb@mail.ru*

The aim of this work was to clarify and extend the existing clinical guidelines on organ-sparing treatment of muscle-invasive bladder cancer.
The standard protocol of radical conservative treatment for muscle-invasive bladder cancer includes transurethral resection of the bladder, external beam radiotherapy with simultaneous chemotherapy (radiosensitization), which is usually referred to as trimodal therapy. The implementation of trimodal therapy into routine practice in Russia is limited due to the lack of distinct criteria for each of the stages. The involvement of surgeons, radiation oncologists, and chemotherapists, on the one hand, provides the required multidisciplinary approach to cancer treatment; on the other hand, it might impede the entire algorithm.
To address this problem, specialists from the Department of Radiology (project moderators), Department of Cancer Urology, and Department of Chemotherapy of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology under the auspices of Saint Petersburg Oncological Research Society formed a group of experts, including radiation oncologists, urologists, and chemotherapists from federal and local cancer (educational) institutions of Saint Petersburg who had an experience of treating muscle-invasive bladder cancer. The guideline was developed with the consideration of available guidelines published by leading professional associations of radiotherapy and oncology (urological), research articles, and own experience.

**Keywords:** guidelines, bladder cancer, muscle-invasive bladder cancer, trimodal therapy, organ-sparing treatment, transurethral resection, radiotherapy, chemotherapy

**For citation:** Novikov R.V., Novikov S.N., Novikov A.I. et al. Guideline on trimodal therapy of bladder cancer (Nevskiy consensus 2021). Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):142–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-142-163

## Введение

По данным за 2019 г., в России в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин рак мочевого пузыря (РМП) занимал 10-е место (4,6 %) [1]. В 2020 г. в США злокачественные образования этой локализации составляли 7 % (4-е место), являясь причиной смерти каждого 8-го онкологического больного мужского пола [2]. Как в России, так и в развитых странах Запада заболеваемость РМП и смертность от него среди женского населения не входят в первую десятку.

Среди всех впервые выявленных случаев РМП мышечно-инвазивные формы составляют около 25 % [3]. В процессе лечения 25–30 % случаев немышечно-инвазивного РМП (НМИРМП) прогрессируют до мышечной инвазии. Таким образом, около половины всех больных РМП могут рассматриваться в качестве потенциальных кандидатов для тримодальной терапии (ТМТ). С учетом того что радикальная цистэктомия (РЦЭ) показана при прогностически неблагоприятных формах НМИРМП, в последние годы изучается возможность проведения ТМТ и у больных этой категории [4].

До настоящего времени РЦЭ является «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного РМП (МИРМП) [5–8]. Эффективность этого вмешательства завит от степени распространенности процесса: 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет

от 34 % (pT4 и pN+) до 74 % (pT1 и pN– ), а 5-летняя общая (ОВ) и канцерспецифическая (КСВ) выживаемость – в среднем 65 и 68 % соответственно независимо от стадии заболевания [5].

Объем хирургического вмешательства включает удаление мочевого пузыря, регионарных лимфатических узлов (РЛУ), ряда внутритазовых органов в зависимости от пола пациента и деривацию мочи посредством пластики резервуаров из различных сегментов кишечной трубки. Столь объемное вмешательство существенно снижает качество жизни пациентов и приводит к инвалидизации большинства больных [9]. Несмотря на успехи хирургической техники РЦЭ (лапароскопия, робот-ассистированная хирургия, fast track) и внедрение в практику новых подходов к послеоперационному ведению больных (концепции ускоренного восстановления (ERAS)), периоперационная смертность и частота осложнений остаются достаточно высокими: число умерших в первый месяц после операции составляет в среднем 2,5 %, через 3 мес – 5 %, суммарная частота клинически значимых осложнений в течение первых 3 мес достигает 60 % [10, 11].

На выбор радикального лечения МИРМП существенное влияние оказывают эпидемиологические показатели. В целом ряде исследований продемонстрирована значимая отрицательная связь показателей выживаемости после РЦЭ с возрастом (более 70 лет) и выраженностью сопутствующей патологии (индекс коморбидности Чарлсона >3) [12, 13]. В период 1975–2014 гг. медиана возраста первичной диагностики РМП в ряде стран Европы составляла 73 года [14]. Таким образом, уже на этапе первичной верификации процесса у большого числа пациентов целесообразность проведения радикального хирургического лечения вызывает сомнение.

Разумной альтернативой РЦЭ выступает ТМТ. Первые попытки апробации различных методов органосохраняющего лечения МИРМП начались в 80-х годах прошлого столетия. Исследователями изучалась возможность парциальной или трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУРМП), лучевого лечения и/или химиотерапии [15]. Однако полученные результаты показали, что все эти подходы существенно уступают РЦЭ по основным онкологическим показателям. Таким образом, возникло представление о необходимости одновременного использования всех 3 модальностей, направленного на повышение эффективности противоопухолевой терапии.

Удельный вес ТМТ в структуре радикальных методов лечения МИРМП неуклонно растет. Анализ работы онкологической службы Великобритании, проведенный в 2016 г., продемонстрировал, что около 50 % впервые выявленных случаев МИРМП в этой стране подвергается первичному лечению посредством ТМТ [16]. Один из основных показателей эффективности ТМТ – процент выполнения спасительной РЦЭ (СРЦЭ). По данным группы исследователей из Массачусетской больницы общего профиля (Massachusetts General Hospital, MGH) США, имеющих наибольший по длительности и числу наблюдений мировой опыт ТМТ, частота СРЦЭ снизилась с 38,9 % (в 1986–1995 гг.) до 14,7 % (в 2005–2013 гг.), т.е. более чем в 2,5 раза [17]. Специалистами Итальянской ассоциации радиотерапии и онкологии (AIRO) в 2021 г. разработаны рекомендации по проведению ТМТ у пациентов с МИРМП, подходящих по соматическому статусу для РЦЭ, на основании результатов 10 исследований (2002–2018 гг.) [18]. Уровень СРЦЭ и полного патоморфологического ответа (контрольная ТУРМП) после ТМТ составил 12 и 72–77,5 %, частота значимых и выраженных осложнений $G_3/G_4$ после ТМТ и РЦЭ – 18/3 и 45/29 % соответственно.

В настоящее время не опубликованы результаты длительных рандомизированных исследований сравнения РЦЭ и ТМТ. Имеющиеся данные указывают на отсутствие существенных различий в основных онкологических показателях, особенно в случае реализации протоколов ТМТ в условиях специализированных учреждений [18–21].

При оценке роли ТМТ важно понимать перспективные возможности в случае возникновения рецидива. В исследовании A. Pieretti и соавт. проанализированы результаты РЦЭ у 265 больных РМП (cT1–T4) с медианой наблюдения 65,5 мес. Пациенты были разделены на 3 группы: СРЦЭ после ТМТ, первичной РЦЭ и РЦЭ после предшествующей дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область таза или брюшную полость по поводу неоплазий других локализаций. Существенных различий в частоте интра- и периоперационных осложнений в сравниваемых группах не получено. Уровень поздних осложнений у пациентов после СРЦЭ был значимо выше по сравнению с таковым в других группах ($p = 0,03$), показатели ОВ ($p = 0,9$) и КСВ ($p = 0,8$) не различались [22].

Таким образом, современные протоколы ТМТ демонстрируют схожую с РЦЭ эффективность при существенно более низкой частоте осложнений. У определенной категории больных МИРМП ТМТ фактически может рассматриваться в качестве лечения 1-й линии и дает пациенту шанс сохранить качество жизни на приемлемом уровне без значимого компромисса с точки зрения радикальности лечения.

### Критерии отбора для тримодальной терапии

В соответствии с положениями актуальных рекомендаций по лечению РМП, утвержденными Минздравом России (далее – РМЗ) в 2020 г., показания к выбору органосохраняющего комплексного лечения устанавливаются только в специализированном онкологическом стационаре, имеющем возможности длительного и тщательного наблюдения за пациентом [23].

В РМЗ (2020) определены следующие состояния, подходящие для комплексного органосохраняющего лечения МИРМП:

- единичная опухоль мочевого пузыря, вне его шейки;
- уровень инвазии опухоли pT2a–b;
- степень дифференцировки $G_{1-2}$;
- молодой возраст (трудоспособный пациент);
- нормальный показатель простатического специфического антигена (исследование общей и свободной фракции крови);
- отрицательный результат мультифокальной биопсии предстательной железы (опционально);
- отсутствие в анамнезе указаний на резекцию мочевого пузыря, или чреспузырную аденомэктомию, или чреспузырное удаление конкрементов мочевого пузыря;
- отсутствие в анамнезе указаний на лучевую терапию на область малого таза;
- отсутствие протяженных стриктур мочеиспускательного канала.

Ряд из этих положений кажутся спорными с точки зрения их соответствия международным рекомендациям (Национальной сети по борьбе с раком (NCCN), Европейской ассоциации урологов (EAU) и др.). Локализация опухоли в области шейки вряд ли может рассматриваться в качестве противопоказания к ТМТ, так как планирование ДЛТ подразумевает включение всего пузыря в клинический объем облучения (clinical target volume, CTV), к которому подводится терапевтическая доза, равная 60–66 Гр. Подобная локализация представляет трудности при проведении брахитерапии РМП: имплантация катетеров-интродьюсеров в глубоко расположенные в тазу структуры за счет чрезмерного сгибания может приводить к невозможности движения по их просвету радиоактивного источника [24]. Однако в России, как и в большинстве западных стран, брахитерапия в монорежиме или в сочетании с ДЛТ редко используется при органосохраняющем лечении РМП. Наибольший мировой опыт клинического применения внутритканевой лучевой терапии различными источниками мощности при уротелиальной карциноме имеют несколько радиотерапевтических центров в Нидерландах [25]. Вызывает вопросы также ограничение выбора органосохраняющего лечения дифференцировкой опухоли $G_{1-2}$ (Всемирная организация здравоохранения (WHO), 1973), так как все формы МИРМП, независимо от гистологического типа, определяются как процесс высокой степени злокачественности – $G_3$ (WHO 1973) или high grade (HG) (WHO 2004/2016) [5].

Первично-множественный процесс, представленный МИРМП и раком предстательной железы, гистологически определяется более чем в половине случаев РЦЭ [26]. Очевидно, что сочетание МИРМП и рака предстательной железы является фактором, существенно повышающим роль радикального хирургического лечения, в ходе которого удаляются оба пораженных органа. Вместе с тем при наличии противопоказаний к РЦЭ комбинированный подход (химиотерапия и гормональная терапия + сочетание современных технологий лучевого лечения (модулированная по интенсивности и объему ДЛТ (IMRT (intensity-modulated radiation therapy), VMAT (volumetric modulated arc therapy)) + стереотаксическая лучевая терапия или брахитерапия)) может рассматриваться в качестве альтернативного варианта терапии.

Возраст имеет большое значение при выборе метода радикального лечения МИРМП. На первый взгляд, более молодые и трудоспособные пациенты в большей степени выиграют от органосохраняющего лечения. Однако результаты проведенных исследований говорят об обратном. Метаанализ, включивший результаты лечения 5721 пациента с помощью ТМТ и 48262 пациентов с применением РЦЭ, демонстрирует отсутствие значимой разницы в показателях ОВ на протяжении первых 10 лет наблюдения (отношение рисков (ОР) 1,26; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,92–1,73; $p$ = 0,14). При более длительном наблюдении (>10 лет) ОВ была значимо выше в группе РЦЭ (ОР 1,34; 95 % ДИ 1,18–1,54; $p$ <0,0001). Преимущество РЦЭ подтверждает и анализ КСВ (ОР 1,34; 95 % ДИ 1,18–1,54; $p$ <0,0001). Авторы сделали вывод о том, что предполагаемая продолжительность жизни <10 лет является дополнительным фактором в пользу выбора ТМТ [20]. Схожие результаты получены в исследовании A. Kumar и соавт.: РЦЭ с неоадъювантной химиотерапией (НХТ) и ТМТ характеризовались одинаковыми показателями ОВ (ОР 1,14; 95 % ДИ 0,87–1,50; $p$ = 0,35) и КСВ (ОР 1,11; 95 % ДИ 0,76–1,62; $p$ = 0,60) в группах пациентов старше 65 лет, в то время как у более молодых больных (менее 65 лет) РЦЭ оказалась более эффективной (ОР 1,82; 95 % ДИ 1,14–2,91; $p$ = 0,01 и ОР 2,51; 95 % ДИ 1,52–4,13; $p$ <0,01 соответственно). При этом частота СРЦЭ после ТМТ составила всего 3,6 % [27].

Пациенты с гидронефрозом представляют сложность для любых вариантов лечения РМП. Влияние одно- или двустороннего гидронефроза наиболее полно изучено у больных после РЦЭ. Данные литературы указывают на существенное снижение показателей как ОВ, так и КСВ у прооперированных больных, имеющих гидронефротическую трансформацию почек [28]. Схожие результаты выявлены и в группах больных после ТМТ, когда нарушение нормального пассажа мочи по верхним мочевыводящим путям также выступало в качестве независимого фактора неблагоприятного прогноза [17]. Существуют 3 основные причины, объясняющие отрицательное влияние гидронефроза на прогноз у больных РМП:

- высокий риск конкомитантных уротелиальных образований в просвете верхних мочевыводящих путей;

- большая степень местной распространенности процесса (категория T);
- снижение суммарной выделительной функции почек, заставляющее редуцировать дозы радиосенсибилизирующей химиотерапии или переходить на менее эффективные схемы (цисплатин/карбоплатин).

В последнее время большое внимание уделяется изучению взаимосвязи различных вариантов гистологии МИРМП и результатов лечения. Специалистами Европейской ассоциации урологов и Европейского общества медицинской онкологии (EAU-ESMO) в 2019 г. достигнут консенсус о выполнении немедленной РЦЭ у пациентов с редкими формами РМП, что обусловлено их более агрессивным течением по сравнению с «чистой» уротелиальной карциномой [8]. Информации относительно роли ТМТ в лечении этой категории больных немного. Наиболее обширный материал представлен в работе R.E. Krasnow и соавт. Среди 303 пациентов, получивших лечение в виде ТМТ, 66 (22 %) имели вариантную гистологию. Полный ответ после индукционного курса ТМТ составил 83 % в группе уротелиального рака и 82 % при редких формах МИРМП ($p = 0,9$). Показатели 5- и 10-летней КСВ составили 75 и 67 % против 64 и 64 %, ОВ – 61 и 42 % против 52 и 42 % соответственно. Многофакторный анализ не выявил значимого влияния варианта гистологии РМП на прогноз с точки зрения как КСВ (ОР 1,3; 95 % ДИ 0,8–2,2; $p = 0,3$), так и ОВ (ОР 1,2; 95 % ДИ 0,8–1,7; $p = 0,4$). Частота выполнения СЦРЭ у больных с разными гистологическими типами опухоли мочевого пузыря существенно не различалась (*log-rank* $p = 0,3$) [29]. Результаты менее масштабных исследований демонстрируют противоречивые данные [30, 31].

Цель ТМТ – сохранение адекватной функции мочевого пузыря. На фоне лучевого воздействия у многих пациентов наблюдаются ранние и поздние осложнения, характеризующиеся широким клиническим спектром. В их основе лежит радиационно-индуцированное повреждение мышечного и слизистого слоев стенки мочевого пузыря, что в конечном итоге ведет к возникновению постлучевого фиброза, крайней степенью выраженности которого является формирование микроцистиса. Поэтому перед планированием ТМТ очень важно тщательно оценить исходный функциональный статус мочевого пузыря, который может быть снижен у пациентов, имеющих в анамнезе многочисленные ТУРМП и курсы терапии бациллой Кальмета–Герена (БЦЖ). J. Kalifa и соавт. впервые сформулировали критерии, описывающие удовлетворительную функцию мочевого пузыря при планировании ТМТ [32]:

- объем мочевого пузыря >200 мл;
- отсутствие выраженной инконтиненции (≤1 прокладка в сутки);
- отсутствие выраженной дизурии (Международный индекс симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS) <8);
- отсутствие выраженных иритативных нарушений: ургентности, ночной поллакиурии (≤2 эпизодов за ночь).

На наш взгляд, эти показатели достаточно полно оценивают как резервуарную, так и эвакуаторную функции мочевого пузыря, что дает право использовать их на практике при отборе кандидатов для органосохраняющего лечения МИРМП.

Возможность реализации химиолучевой терапии (ХЛТ) имеется у большинства больных МИРМП. Место и роль ТМТ в зависимости от различных клинических ситуаций наиболее полно представлены в актуальных сводных рекомендациях NCCN (2021) (табл. 1) [7].

В основе формулирования показаний к ТМТ лежит разделение больных МИРМП на 2 группы: подходящие по соматическому статусу для РЦЭ и имеющие противопоказания к ней. Большинство исследователей определяют во многом схожие критерии «идеального» кандидата для ТМТ, т.е. пациента, у которого органосохраняющее лечение дает максимальный функциональный выигрыш без ущерба в показателях выживаемости (табл. 2) [8, 33–35].

**Таблица 1.** *Роль тримодальной терапии (химиолучевого лечения) при раке мочевого пузыря*
**Table 1.** *Role of trimodal therapy (chemoradiotherapy) in patients with bladder cancer*

| Стадия рака мочевого пузыря<br>Stage of bladder cancer | Лечение<br>Treatment |
|---|---|
| II (cT2N0)<br>Кандидаты для РЦЭ<br>Eligible for RCE | • Неоадъювантная химиотерапия (препараты цисплатина) + РЦЭ<br>• Неоадъювантная химиотерапия (препараты цисплатина) + резекция мочевого пузыря (отдельные пациенты с одиночным резектабельным образованием и отсутствием $T_{is}$)<br>• РЦЭ (при невозможности проведения неоадъювантной химиотерапии)<br>• **Тримодальная терапия (химиолучевое лечение)**<br>• Neoadjuvant chemotherapy (cisplatin) + RCE<br>• Neoadjuvant chemotherapy (cisplatin) + bladder resection (patients with single resectable tumors and no $T_{is}$)<br>• RCE (if neoadjuvant chemotherapy is impossible)<br>• **Trimodal therapy (chemoradiotherapy)** |

*Окончание табл. 1*
*End of table 1*

| Стадия рака мочевого пузыря<br>Stage of bladder cancer | Лечение<br>Treatment |
|---|---|
| II (cT2N0)<br>Не кандидаты для РЦЭ<br>Non-eligible for RCE | • **Тримодальная терапия (химиолучевое лечение)**<br>• Трансуретральная резекция<br>• Лучевая терапия<br>• **Trimodal therapy (chemoradiotherapy)**<br>• Transurethral resection<br>• Radiotherapy |
| IIIA (cT3N0; cT4aN0; cT1–4aN1)<br>Кандидаты для РЦЭ<br>Eligible for RCE | • Неоадъювантная химиотерапия (препараты цисплатина) + РЦЭ<br>• РЦЭ (при невозможности проведения неоадъювантной химиотерапии)<br>• **Тримодальная терапия (химиолучевое лечение)**<br>• Neoadjuvant chemotherapy (cisplatin) + RCE<br>• RCE (if neoadjuvant chemotherapy is impossible)<br>• **Trimodal therapy (chemoradiotherapy)** |
| IIIA (cT3N0; cT4aN0; cT1–4aN1)<br>Не кандидаты для РЦЭ<br>Non-eligible for RCE | • **Тримодальная терапия (химиолучевое лечение)**<br>• Лучевая терапия<br>• **Trimodal therapy (chemoradiotherapy)**<br>• Radiotherapy |
| IIIB (cT1–4aN2–3)<br>Не кандидаты для РЦЭ<br>Non-eligible for RCE | • Системная терапия (попытка уменьшения стадии заболевания)<br>• **Тримодальная терапия (химиолучевое лечение)**<br>• Systemic therapy (attempt to downstage cancer)<br>• **Trimodal therapy (chemoradiotherapy)** |
| IVA (cT4b, любая N, M0; любая T, любая N, M1a)<br>IVA (cT4b, any N, M0; any T, any N, M1a) | • **Тримодальная терапия (химиолучевое лечение) (M0)**<br>• Системная терапия (M0–1a)<br>• **Trimodal therapy (chemoradiotherapy) (M0)**<br>• Systemic therapy (M0–1a) |
| IVB (любая T, любая N, M1b)<br>IVB (any T, any N, M1b) | • Системная терапия и/или<br>• Паллиативная лучевая терапия<br>• Systemic therapy and/or<br>• Palliative radiotherapy |

***Примечание.*** *РЦЭ – радикальная цистэктомия.*
***Note.*** *RCE – radical cystectomy.*

**Таблица 2.** *Показания и противопоказания к тримодальной терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [33]*
**Table 2.** *Indications and contraindications for trimodal therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer [33]*

| Оптимальные показания («идеальный» пациент)<br>Optimal indications (“ideal” patient) | Неоптимальные показания<br>Suboptimal indications | Относительные противопоказания<br>Relative contraindications | Абсолютные противопоказания<br>Absolute contraindications |
|---|---|---|---|
| • T2<br>• Отсутствие гидронефроза<br>• Отсутствие $T_{is}$<br>• Максимальная ТУРМП<br>• Единичное образование<br>• Хорошая функция мочевого пузыря<br>• T2<br>• No hydronephrosis<br>• No $T_{is}$<br>• Maximum TURBT<br>• Single tumor<br>• Good bladder function | • T3a<br>• Неполная ТУРМП<br>• Мультифокальный процесс<br>• Фокальный $T_{is}$<br>• Плохая функция мочевого пузыря<br>• T3a<br>• Incomplete TURBT<br>• Multifocal cancer<br>• Focal $T_{is}$<br>• Bad bladder function | • T3b–T4a<br>• Диффузный $T_{is}$<br>• Поражение регионарных лимфатических узлов<br>• T3b–T4a<br>• Diffuse $T_{is}$<br>• Regional lymph nodes affected | • T4b<br>• Гидронефроз<br>• Предшествующая дистанционная лучевая терапия на область таза<br>• Противопоказания для химиотерапии<br>• Стромальная инвазия предстательной железы<br>• T4b<br>• Hydronephrosis<br>• History of external beam radiotherapy in the pelvic area<br>• Contraindications for chemotherapy<br>• Prostatic stromal invasion |

***Примечание.*** *ТУРМП – трансуретральная резекция мочевого пузыря.*
***Note.*** *TURBT – transurethral resection of a bladder tumor.*

Характеристики «идеального» кандидата для ТМТ практически полностью совпадают с показаниями к брахитерапии РМП [24]. В дополнение к вышеперечисленным положениям проведение внутритканевой лучевой терапии предъявляет ограничения к диаметру образования, которое не должно превышать 5 см и быть локализовано в шейке мочевого пузыря. Это обусловлено особенностями техники имплантации брахитерапевтических интрастатов, а также выполняемой некоторыми специалистами наряду с облучением парциальной резекции стенки мочевого пузыря.

Соответствие опухолевого процесса «идеальным» условиям для ТМТ делает этот вариант лечения истинно органосохраняющим, так как у пациента имеется альтернатива выполнения РЦЭ. Невозможность осуществления РЦЭ или категорический отказ от нее определяет фактически безальтернативный характер ХЛТ с возможным снижением отдаленных онкологических результатов. Важная роль в отборе пациентов для ТМТ принадлежит желанию пациентов попытаться сохранить мочевой пузырь и их мотивированности к длительному контакту в рамках последующего наблюдения. Этот аспект хорошо продемонстрирован в единственном на данный момент исследовании III фазы SPARE по прямому сравнению РЦЭ и ТМТ. Реализовать задуманный дизайн в полной мере исследователям не удалось, так как многие пациенты, изначально рандомизированные в группу РЦЭ, отказывались от предложенной операции в пользу органосохраняющего лечения [36].

*Анализ литературы, положения действующих рекомендаций, а также собственный опыт дают основание сформулировать* ***показания (табл. 3) и противопоказания к ТМТ.***

***Противопоказания к ТМТ:***

- *отягощенный общесоматический статус (статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≥3);*
- *распространение процесса на стенки таза и брюшной полости (T4b);*
- *наличие отдаленных метастазов (M1);*
- *конкурентное поражение верхних мочевыводящих путей;*
- *двусторонний гидронефроз (гидронефроз единственной почки);*
- *выраженное нарушение выделительной функции почек, препятствующее проведению радиосенсибилизирующей химиотерапии;*
- *лучевая терапия области таза в анамнезе в дозах и объемах, не гарантирующих безопасность повторного облучения;*
- *выраженное нарушение накопительной и эвакуаторной функций мочевого пузыря (ургентность II–III степеней [37] и/или формирование микроцистиса);*
- *нарушение функции нижних мочевыводящих путей, обусловленное стриктурой уретры (шейки мочевого пузыря);*
- *общие противопоказания к лучевому лечению (свищи, воспалительные заболевания органов малого таза и др.).*

**Таблица 3.** *Показания к тримодальной терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря*
**Table 3.** *Indications for trimodal therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer*

| **Критерий**<br>Criteria | **Подходящие для РЦЭ пациенты**<br>Patients eligible for RCE | **Не подходящие для РЦЭ пациенты**<br>Patients non-eligible for RCE |
|---|---|---|
| | **Органосохраняющее радикальное лечение**<br>Organ-sparing radical treatment | **Безальтернативное органосохраняющее радикальное лечение**<br>Non-alternative organ-sparing radical treatment |
| Общесоматический статус (по шкале ECOG)<br>ECOG performance status | 0–1 | 0–2 |
| Возраст (предполагаемая продолжительность жизни), лет<br>Age (life expectancy), years | <65 (>10) | >65 (<10) |
| Степень местной распространенности процесса (T)<br>Local tumor spread (T) | T2 | T2–T4a |
| Статус регионарных лимфатических узлов<br>Status of regional lymph nodes | N0 | N0–3 |
| Наличие отдаленных метастазов<br>Presence of distant metastases | M0 | M0 |
| Вариантная уротелиальная гистология<br>Variant urothelial histology | Нет<br>No | Да/нет<br>Yes/no |

*Окончание табл. 3*
*End of table 3*

| Критерий<br>Criteria | Подходящие для РЦЭ пациенты<br>Patients eligible for RCE | Не подходящие для РЦЭ пациенты<br>Patients non-eligible for RCE |
|---|---|---|
| | Органосохраняющее радикальное лечение<br>Organ-sparing radical treatment | Безальтернативное органосохраняющее радикальное лечение<br>Non-alternative organ-sparing radical treatment |
| Характер поражения очагов<br>Type of lesions | Фокальный<br>Focal | Фокальный/мультифокальный<br>Focal/Multifocal |
| Гидронефроз<br>Hydronephrosis | Нет<br>No | Да/нет<br>Yes/no |
| $T_{is}$ | Нет<br>No | Да/нет<br>Yes/no |
| Максимальная ТУРМП<br>Maximum TURBT | Да<br>Yes | Да/нет<br>Yes/no |
| Исходная удовлетворительная функция мочевого пузыря<br>Satisfactory bladder function at baseline | Да<br>Yes | Да/нет<br>Yes/no |

***Примечание.*** *РЦЭ – радикальная цистэктомия; ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа; ТУРМП – трансуретральная резекция мочевого пузыря.*
***Note.*** *RCE – radical cystectomy; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; TURBT – transurethral resection of a bladder tumor.*

### Трансуретральная резекция мочевого пузыря

Первый этап ТМТ – ТУРМП, основной характеристикой которой является полнота удаления новообразования, обеспечивающая критически важную для органосохраняющего лечения циторедукцию опухолевого объема. В связи с этим существует понятие «максимальная ТУРМП», имеющее четкие критерии [38]:

- отсутствие видимой (макроскопической) резидуальной опухоли;
- присутствие в удаленном материале подлежащего мышечного слоя;
- отрицательный хирургический край;
- выполнение ТУРМП вплоть до паравезикального жира (контролируемая перфорация).

ТУРМП должна соответствовать всем этим критериям. В случае отсутствия технической возможности полного удаления следует осуществлять максимальную резекцию макроскопической части образования.

Роль объема ТУРМП при ТМТ доказана в исследовании, выполненном в MGH. Пациенты с визуально максимальным удалением опухоли имели полный патоморфологический ответ после консолидирующей ХЛТ в 84 % случаев против 58 % при неполной ТУРМП ($p$ <0,001) [17]. Эта пропорция сохранялась в показателях ОВ ($p$ = 0,0003) и КСВ ($p$ = 0,002). В работе E.K. Nguyen и соавт., описывающей канадский опыт органосохраняющего лечения МИРМП, из 115 пациентов на момент начала ХЛТ или ДЛТ ТУРМП в максимальном и неполном объеме выполнена в 73 и 27 % случаев соответственно. Наблюдение в течение 5 последующих лет выявило более высокие показатели ОВ ($p$ = 0,013) и КСВ ($p$ = 0,002) при максимальной опухолевой циторедукции [39]. Анализ исходов различных групп пациентов, в том числе из ряда рандомизированных исследований, убедительно доказывает важность максимального удаления опухоли при ТМТ МИРМП [40].

На практике мы часто встречаемся с ситуацией, когда при больших образованиях или отчетливых диагностических данных, указывающих на мышечную или экстравезикальную инвазию, хирург ограничивается выполнением трансуретральной (ТУР) биопсии стенки мочевого пузыря. Если вместо радикального хирургического лечения планируется ТМТ и имеется техническая возможность максимальной или субмаксимальной ТУРМП, очевидно, что такое вмешательство должно быть осуществлено в виде повторной резекции. A.S. Feldman и соавт. дополнительно рекомендуют проводить цистоскопию и повторную ТУРМП в случаях, когда первичная операция выполнялась вне стен учреждения, в котором планируется ТМТ, так как это дает возможность убедиться в полноте предшествующего вмешательства [38].

ТУРМП может быть осуществлена посредством всех доступных в клинике технологий: монополярная, биполярная, лазерная ТУРМП, плазмокинетическая вапоризация [41]. Применение фотодинамической

(PDD) и узкоспектральной (NBI) визуализации хорошо зарекомендовало себя в рамках лечения НМИРМП [42]. Работ, описывающих опыт использования этих методик при резекции инвазивных форм РМП, на данный момент не опубликовано. Однако их добавление к стандартной ТУРМП в «белом свете» может быть полезно, в частности, для диагностики и удаления сопутствующей карциномы *in situ*.

Методика резецирования образования также не имеет существенного значения. В зависимости от объема и локализации опухоли она может быть удалена en-bloc (при максимальном диаметре до 7,5 см) или частями начиная с экзофитного отдела и заканчивая основанием и прилежащими участками стенки мочевого пузыря [41].

Планирование ТМТ может меняться в зависимости от результатов ТУРМП. Включение в объем облучения простатической уретры показано при поражении последней. Поэтому в ходе ТУРМП целесообразно осуществлять забор биоптатов из простатического отдела мочеиспускательного канала с учетом факторов риска, описанных для НМИРМП [43]:

- локализации опухоли в области шейки мочевого пузыря;
- наличия множественных опухолей;
- наличия или подозрения на наличие $T_{is}$;
- наличия подозрительных участков в простатическом отделе уретры.

Вовлечение стенки мочевого пузыря в непосредственной близости от устья мочеточника или распространение на него представляет определенные сложности как для техники ТУРМП, так и при формулировании показаний к ТМТ. A.S. Feldman и соавт. считают оправданным проведение органосохраняющего лечения у больных с резектабельными образованиями этой зоны (рис. 1, *а–в*), а распространение процесса на юкставезикальный отдел мочеточника, недоступный для адекватной резекции, – противопоказанием к ТМТ (рис. 1, *г*) [38].

В опубликованном обзоре А.И. Новикова и соавт. показано, что частота поражения области устьев мочеточника варьирует в достаточно широком диапазоне – 5–49 %. Авторы приводят данные ряда исследований, указывающие на техническую выполнимость и хорошие функциональные результаты эндоскопического иссечения новообразований этой зоны, включая интрамуральный отдел [44].

Большое значение имеет документация исходной локализации и границ резецированной опухоли в послеоперационном протоколе. Если при лечении НМИРМП это обусловлено необходимостью осуществления последующего цистоскопического контроля [7], то при органосохраняющем лечении МИРМП такая информация может играть дополнительную роль в вопросах оптимизации последующего подведения лучевой нагрузки. Стратегии облучения мочевого пузыря весьма разнообразны (рис. 2). Локальная эскалация дозы, или boost, – одна из возможных опций, роль которой при ТМТ окончательно не установлена [8, 45]. Однако при развитии выраженных острых лучевых реакций в ходе подведения стандартной дозы 60–66 Гр, обусловленных индивидуальной радиочувствительностью, может возникнуть необходимость редукции объемов облучения с подведением оставшейся дозы на зону ложа опухоли (см. рис. 2, *г*). В мировой практике широко применяются различные способы идентификации границ ложа первичной опухоли различными рентгеноконтрастными маркерами [46]. Накопленный опыт привел к разработке и регистрации в США первого официального «жидкого» маркера для облучения мочевого пузыря на основе длительно сохраняющего свою стабильную форму биополимера BioXmark [47]. Из-за отсутствия подобных препаратов в России единственной возможностью определения границ ложа образования является тщательная фиксация топографии образований на общепринятых схемах.

Один из часто задаваемых вопросов – оптимальное время начала ХЛТ после ТУРМП. В случае РЦЭ

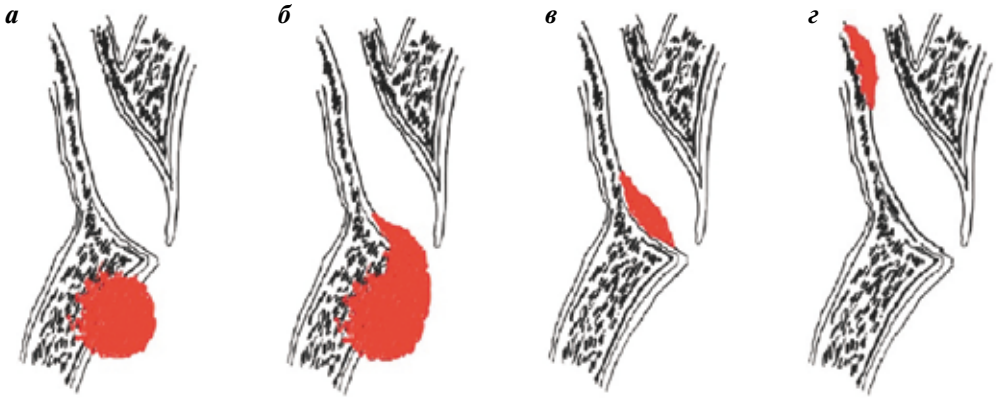



**Рис. 1.** *Варианты взаимоотношений опухолевого процесса, устья и отделов мочеточника: а – в непосредственной близости от устья; б – с распространением на устье; в – изолированное поражение интрамурального отдела; г – поражение юкставезикального отдела*
**Fig. 1.** *Variants of relative positions of the tumor, urethral orifice, and other portions of the ureter: a – near the urethral orifice; б – invades the urethral orifice; в – isolated lesion of the intramural portion; г – juxtavesical ureter affected*

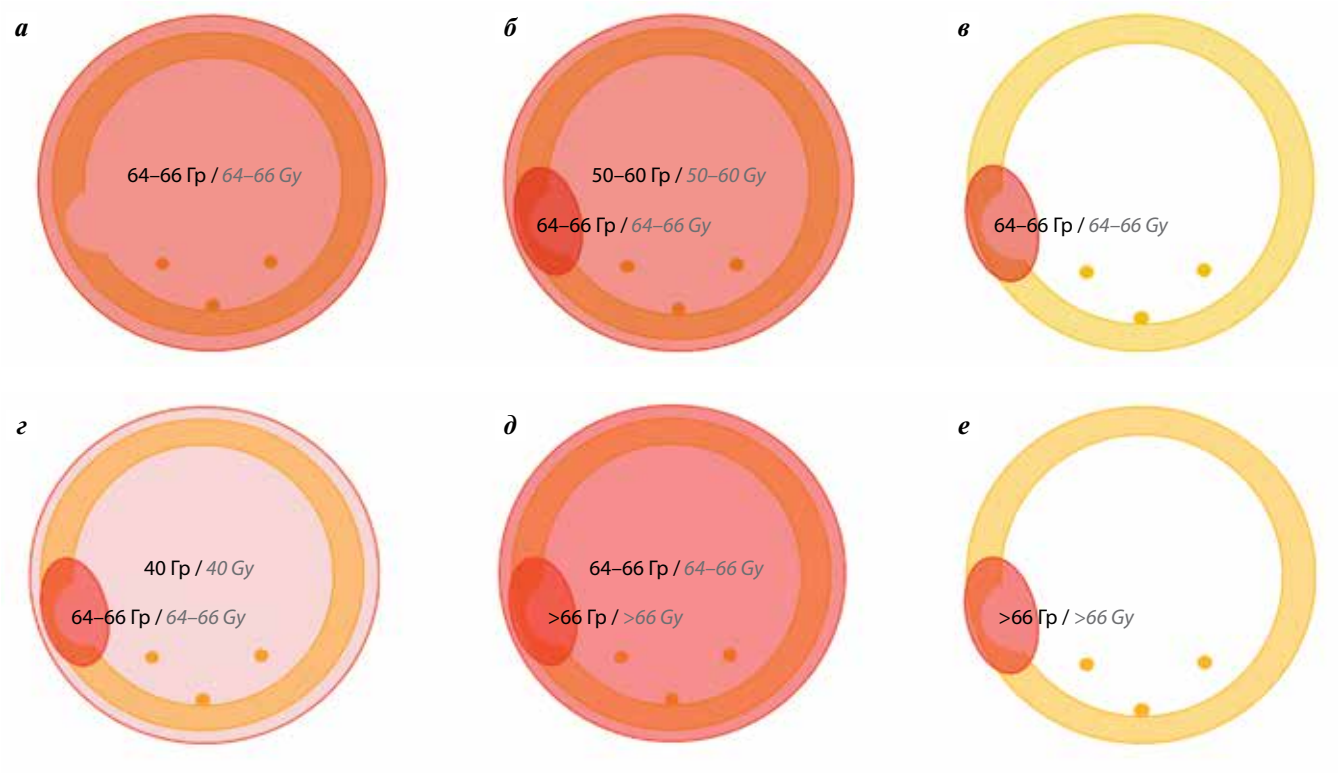



**Рис. 2.** *Стратегии облучения мочевого пузыря: а – облучение всего объема мочевого пузыря до стандартной суммарной очаговой дозы (СОД) 64–66 Гр; б – облучение всего объема мочевого пузыря в профилактической дозе (СОД 50–60 Гр) с boost на область ложа опухоли до стандартной СОД 64–66 Гр; в – парциальное облучение до стандартной СОД 64–66 Гр; г – деэскалационное облучение всего объема мочевого пузыря (СОД 40 Гр) с boost на область ложа опухоли до стандартной СОД 64–66 Гр; д – эскалационное облучение с boost на область ложа опухоли (СОД >66 Гр); е – эскалационное парциальное облучение на область ложа опухоли (СОД >66 Гр)*

**Fig. 2.** *Strategies of radiotherapy for bladder cancer: a – irradiation of the entire bladder with a standard total dose (TD) of 64–66 Gy; б – irradiation of the entire bladder with a preventive dose (TD 50–60 Gy) and a boost dose to the tumor bed (TD 64–66 Gy); в – partial irradiation up to a standard TD of 64–66 Gy; г – de-escalating irradiation of the entire bladder (TD 40 Gy) and a boost dose to the tumor bed (TD 64–66 Gy); д – escalating irradiation and a boost dose to the tumor bed (TD >66 Gy); e – escalating partial irradiation of the tumor bed (TD >66 Gy)*

имеются четкие указания на необходимость проведения хирургического лечения не позднее чем через 3 мес после первичной верификации диагноза, за исключением случаев НХТ [5]. Обоснованность этого норматива определена результатами целого ряда исследований, в том числе метаанализа [48]. Подобная доказательная база относительно ТМТ отсутствует.

В опубликованном в 2019 г. отчете о лучевом лечении МИРМП в Великобритании приводятся следующие данные о сроках начала облучения после ТУРМП: без НХТ – 82 (62–105) дня, с НХТ – 155 (129–184) дней [16]. Логично, что при органосохраняющем лечении эти сроки должны сокращаться.

В рекомендациях 2021 г. по планированию радикальной лучевой терапии РМП интервал от 4 до 8 нед для начала ХЛТ рассматривается как оптимальный [32]. Этот выбор носит эмпирический характер и основывается на протоколах ТМТ, используемых в наиболее известных и цитируемых исследованиях. Авторы дополнительно рекомендуют выполнение контрольной цистоскопии перед началом лучевого лечения, если с момента ТУРМП прошло более 6 нед. Проведение лучевой терапии в ранние сроки (менее 4 нед) может сопровождаться повышенным риском формирования свищей, соответствующих зоне резекции.

***Рекомендации относительно техники ТУРМП при ТМТ:***

- *максимальная ТУРМП;*
- *при нерезектабельной опухоли (опухолях) необходимо обеспечивать максимальную циторедукцию (субмаксимальная ТУРМП);*
- *при ТУР-биопсии и возможности циторедукции необходимо осуществлять повторную ТУРМП по принципам максимальной резекции;*
- *при выполнении ТУРМП необходимо обязательное документирование локализации опухоли;*
- *срок начала ХЛТ после ТУРМП от 4 до 8 нед;*
- *при сроке более 6 нед после ТУРМП перед началом ХЛТ целесообразно выполнять контрольную цистоскопию (опционально).*

### Неоадъювантная химиотерапия при тримодальной терапии

Неоадъювантная химиотерапия перед РЦЭ дает 5–8 % увеличение показателей ОВ [49]. В актуальных рекомендациях по лечению МИРМП платиносодержащая НХТ у подходящей для этого категории пациентов (критерии Гальского) является стандартом [5, 7].

Однако следует отметить, что роль НХТ при органосохраняющем лечении МИРМП не очевидна. Целесообразность химиотерапии перед ТМТ обосновывается результатами метаанализа 11 рандомизированных исследований, свидетельствующими о 5 % выигрыше в показателях ОВ при использовании НХТ перед радикальным хирургическим лечением или лучевой терапией [50]. Однако данные, на основании которых был выполнен этот метаанализ 2005 г., получены в ходе наблюдения за пациентами, получавшими ДЛТ без радиосенсибилизирующей химиотерапии, которая тогда не рассматривалась в качестве стандарта. Схожий дизайн использован в международном исследовании III фазы BA0630894, в котором также изучалась целесообразность НХТ (цисплатин, метотрексат и винбластин (CMV)) перед РЦЭ ($n$ = 428) или ДЛТ ($n$ = 403). Все пациенты были рандомизированы в 2 группы: в 1-й группе проводилась НХТ с последующей РЦЭ или ДЛТ, во 2-й группе РЦЭ или ДЛТ выполнялась без НХТ. В 1-й группе продемонстрировано существенное (26 %) снижение риска возникновения локорегионарных рецидивов после РЦЭ (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,58–0,95; $p$ = 0,019), но указанные различия носили недостоверный характер у пациентов, получавших ДЛТ (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,73–1,14; $p$ = 0,417) [51].

Несколько ретроспективных и проспективных исследований были посвящены оценке возможности проведения НХТ перед ХЛТ МИРМП. Первое большое рандомизированное исследование (RTOG 89–03) было посвящено сравнительному анализу эффективности ТМТ, которой предшествовала НХТ (CMV). Из-за неприемлемо высокой токсичности набор пациентов был закончен досрочно, и только 64 % больных смогли пройти все запланированные этапы лечения. При анализе накопленного материала больных не было продемонстрировано значимых различий в частоте полного ответа, ОВ и безметастатической выживаемости [52]. Высокая частота (68–93 %) гематологической токсичности, ассоциированной с платиносодержащей НХТ, была зафиксирована у больных, получавших ТМТ в комбинации с НХТ [53–55].

Анализ длительных результатов ТМТ в MGH в различные сроки наблюдения выявил отсутствие положительного влияния НХТ на эффективность лечения [17, 56]. Ретроспективный анализ исходов органосохраняющего лечения МИРМП у 124 пациентов (cT2–T4), пролеченных в период с 2003 по 2017 г., был посвящен в том числе изучению роли НХТ [57]. В группе пациентов, получавших сочетание НХТ с ТМТ, 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 46 %, при использовании только ТМТ – 50 % ($p$ = 0,70); выживаемость без локального прогрессирования в области мочевого пузыря – 55 и 69 % ($p$ = 0,27) соответственно. Многофакторный анализ показал, что наиболее значимым предиктором локального рецидива было наличие сопутствующей $T_{is}$ (ОР 2,13; 95 % ДИ 1,06–4,27; $p$ = 0,0036).

В 2021 г. опубликованы результаты популяционного исследования, включившего данные из Национального ракового регистра США о 2566 пациентах с уротелиальной карциномой (cT2–4N0M0), получивших радикальную ХЛТ с 2004 по 2015 г. [58]. Перед ТМТ 462 больным проводилась НХТ. При медиане наблюдения 6,2 года не получено значимых различий в показателях выживаемости: 5-летняя ОВ у больных, получавших и не получавших НХТ, составила 30,6 % (95 % ДИ 28,4–32,9 %) и 31,8 % (95 % ДИ 27,0–36,8 %), 10-летняя ОВ – 13,3 % (95 % ДИ 11,2–15,5 %) и 13,0 % (95 % ДИ 8,4–18,7 %) соответственно (*log-rank* $p$ = 0,19). Таким образом, было показано отсутствие влияния НХТ на эффективность ТМТ (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,88–1,15; $p$ = 0,92).

Вместе с тем в реальной клинической практике НХТ по-прежнему достаточно часто используется при органосохраняющем лечении у больных МИРМП. Так, британский опыт радикального лучевого лечения МИРМП свидетельствует о частом назначении НХТ [16]. Опрос специалистов из 41 радиотерапевтического центра Великобритании показал, что НХТ изначально планировалась у 66 %, а была реализована у 43 % пациентов. Необходимо отметить, что у существенной части этих больных НХТ фактически заменяла радиосенсибилизирующий компонент лечебного протокола, так как последующая одновременная химиотерапия была запланирована только у 53 % и проведена у 40 % больных. Опрос относительно различных аспектов органосохраняющего лечения МИРМП в России был осуществлен в рамках ежегодного конгресса Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) в 2018 г. [59]. Он показал, что 78,3 % респондентов считают оправданным назначение НХТ перед ТМТ у пациентов с местно-распространенными формами РМП (T3N0M0 и более).

***Рекомендации по проведению НХТ при ТМТ:***

- *выполнение НХТ перед ТМТ не является общепринятым стандартом лечения;*
- *платиносодержащая НХТ перед ТМТ может проводиться у определенной категории больных группы высокого риска (T3 и более, N1–3) в рамках исследований или индивидуальных протоколов лечебных учреждений (опционально).*

### Дистанционная лучевая терапия при тримодальной терапии

Дистанционная лучевая терапия – базовый этап органосохраняющего лечения МИРМП. Планирование лучевой терапии начинается с топометрической компьютерной томографии, необходимой для оконтуривания «мишени» и окружающих нормальных тканей, а также для расчета лечебного плана на основе плотностных характеристик. Очень важен объем наполненности мочевого пузыря. Он может колебаться от полностью пустого или частично заполненного (50–80 мл) до комфортно наполненного (250–350 мл) и зависит от предполагаемого варианта облучения: равномерное облучение всего объема мочевого пузыря или проведение лучевой терапии с использованием дополнительного облучения (интегрированный или последовательный boost) на область ложа удаленной опухоли (см. рис. 2, *а*, *б*). Парциальное облучение мочевого пузыря (ПОМП) в области ложа опухоли (см. рис. 2, *в*) также требует комфортного заполнения мочевого пузыря.

Облучение пустого мочевого пузыря позволяет значительно снизить лучевую нагрузку на нормальные ткани и обеспечивает воспроизводимость весьма подвижных контуров пузыря в течение всего курса лечения.

Парциальное облучение мочевого пузыря представляется привлекательным подходом, направленным на повышение безопасности лечения (см. рис. 2, *в*, *е*). Однако мультифокальный характер уротелиального рака ставит под сомнение его эффективность. В 2004 г. опубликованы результаты проспективного сравнения ПОМП и облучения всего объема мочевого пузыря: 149 больных МИРМП (T2–3N0) были рандомизированы в группы облучения всего объема мочевого пузыря (52,5 Гр за 20 фракций) и ПОМП с эскалацией дозы (57,5 Гр за 20 фракций или 55 Гр за 16 фракций) без радиосенсибилизирующей химиотерапии. ПОМП позволяло эскалировать дозу на область ложа опухоли без пропорционального увеличения лучевой токсичности. Показатели локального контроля и 5-летней ОВ в сравниваемых группах не различались [60]. В другом широко известном исследовании BC2001 была изучена возможность деэскалационной ДЛТ (см. рис. 2, *г*), идеологически схожей с ПОМП. В исследуемой группе планирование ДЛТ осуществлено со снижением максимальной дозы ($D_{max}$) на весь объем мочевого пузыря до 80 %. Область ложа опухоли облучалась с помощью boost до стандартной суммарной очаговой дозы (СОД) 64–66 Гр. Частота выраженных ранних и поздних осложнений ($G_3/G_4$) у пациентов групп стандартного облучения всего объема мочевого пузыря и деэскалирующей ДЛТ, как и показатели локального контроля, достоверно не различались [61].

Широкое распространение ПОМП или деэскалирующего облучения всего объема мочевого пузыря с boost ограничивается необходимостью обязательной маркировки границ ложа опухоли, осуществляемой либо как заключительный этап ТУРМП, либо перед началом планирования лучевой терапии в ходе цистоскопии [46]. Кроме этого, проведение таких сложных и трудоемких вариантов ДЛТ невозможно без ежедневного контроля укладки с использованием компьютерной томографии в конусном пучке (CBCT), что технически осуществимо не во всех центрах. В настоящее время мы не можем рекомендовать ПОМП в качестве стандартного подхода. Частичное облучение возможно в высокоспециализированных лечебных учреждениях с учетом индивидуальных показаний: анамнеза (предшествующего лучевого воздействия на органы таза), значительно нарушенной функции мочевого пузыря и др.

Возможность вовлечения в процесс уретры требует учета этого факта при планировании ДЛТ. Частота поражения уротелиальной карциномой предстательной железы по данным материала радикальной цистпростатэктомии варьирует в интервале 20–43 %. Такое поражение имеет различный характер: от продолженного (изолированного) роста в эпителии простатического отдела уретры *in situ*, включая эпителий, выстилающий протоки желез, тансмуральной инвазии и до стромальной инвазии предстательной железы (T4a) [34]. У пациентов с вовлечением в опухолевый процесс предстательной железы наиболее неблагоприятным вариантом является стромальная инвазия, которая встречается в 37–75 % случаев. Среди значимых факторов риска распространения процесса на уретру были определены следующие: локализация опухоли в области шейки мочевого пузыря, мультифокальный характер роста и наличие $T_{is}$ [62, 63]. При наличии указанных неблагоприятных факторов рекомендуется включение предстательной железы в клинический объем облучения [32]. Подтвержденное результатами биопсии или клиническими данными поражение простатического отдела уретры рассматривается в качестве абсолютного показания к включению предстательной железы в объем облучения.

Частота распространения опухоли на проксимальную уретру (выше мочеполовой диафрагмы) у женщин составляет в среднем 12 %. В качестве основных факторов риска, которые рассматриваются как относительные показания к включению уретры в объем облучения, определены шеечная локализация опухоли и поражение передней стенки влагалища [34, 64].

Дистанционное облучение может быть реализовано посредством 2 схем подведения дозы: расщепленный (split) и непрерывный курсы. Split-курс предложен специалистами Американской онкологической группы по радиационной терапии (RTOG) и подразумевает подведение радикальной СОД 60–66 Гр за 2 приблизительно равных этапа с оценкой степени первичного

ответа на индукционную ХЛТ и возможностью промежуточной ТУРМП [17]. Такой подход позволяет оценить чувствительность опухолевого процесса после завершения 1-го этапа ХЛТ и подразумевает выполнение консолидирующей ХЛТ (2-й этап) только у пациентов с выраженным или полным ответом на 1-й этап лечения. Идея split-курса заключается в попытке избежать токсичности ХЛТ в случае ее низкой эффективности и перейти к РЦЭ как можно раньше. Очевидно, что пациентам, не подходящим по своему общесоматическому статусу для РЦЭ, проведение split-курсов бессмысленно.

Концепция непрерывного курса при ТМТ МИРМП впервые апробирована в университетской клинике Эрлангена (Германия) и заключается в непрерывном подведении всей СОД и оценке эффективности ХЛТ приблизительно через 6 нед после ее окончания [65]. В метаанализе G. Arcangeli и соавт. показано, что непрерывный курс ДЛТ имеет преимущества в достижении полного ответа (ОР 0,513; 95 % ДИ 0,43–0,61) [66]. В частности, при проведении split-курса частота СРЦЭ была ощутимо выше (25 % против 19 %; $p$ <0,05). Значимых различий в показателях 5-летней ОВ и выживаемости без местного прогрессирования в сравниваемых группах ХЛТ не выявлено. Детальный анализ данных различных категорий больных (>T2) продемонстрировал увеличение 5-летней ОВ при использовании непрерывного курса ХЛТ (ОР 0,641; 95 % ДИ 0,424–0,969). Ранняя предварительная оценка результатов ХЛТ при split-курсах может сопровождаться недооценкой эффективности лечения и завышенными показаниями к СРЦЭ. Снижение популярности split-курсов, которое мы наблюдаем в последние несколько лет, объясняется, с одной стороны, большой продолжительностью лечения и усложнением лечебного алгоритма, с другой – широким внедрением в клиническую практику относительно коротких (около 20 фракций) гипофракционных режимов облучения [32].

На протяжении последних десятилетий в клинической радиобиологии накоплен значительный опыт, позволяющий оценить возможности использования различных режимов фракционирования дозы при лечении злокачественных новообразований основных локализаций. С учетом высокого пролиферативного потенциала уротелиальной карциномы и быстрого времени удвоения опухоли ($\alpha/\beta$ = 10–15 Гр) на протяжении долгого времени режим обычного фракционирования дозы (30–33 фракции по 2 Гр, 5 раз в неделю) рассматривался в качестве основного варианта лучевой терапии [32, 67]. Вместе с тем сложности выполнения продолжительного курса облучения (до 9–9,5 нед при использовании split-курса ДЛТ) послужили основанием для проведения сравнительного анализа эффективности стандартных и гипофракционных режимов облучения [68, 69], который показал сопоставимость онкологических результатов обеих лечебных программ.

Предполагается, что сокращение общего времени облучения при применении гипофракционных режимов подведения дозы снижает роль репопуляции клоногенных опухолевых клеток, лежащей в основе формирования радиорезистентности. У большинства злокачественных новообразований феномен репопуляции начинает развиваться после 5-й недели от начала облучения. По-видимому, завершение облучения до начала репопуляции оказывает большее влияние на эффективность лучевой терапии РМП, чем величина разовой очаговой дозы (РОД), что и определяет как минимум равную со стандартными эффективность гипофракционных режимов терапии МИРМП.

В настоящее время в клинической практике апробированы следующие варианты фракционирования при лучевом лечении РМП [32]:

- стандартное фракционирование (РОД 1,8–2 Гр 1 раз в день, общее время облучения 6,5–9,5 нед);
- гиперфракционирование с сохранением общего времени облучения (РОД <1,8 Гр 1 раз в день, общее время облучения не менее 6 нед);
- ускоренное гиперфракционирование (РОД <1,8 Гр 2 раза в день, общее время облучения более 5 нед);
- умеренное гипофракционирование с сохранением общего времени облучения (РОД >2 Гр не каждый день, общее время облучения 11,5 нед);
- умеренное ускоренное гипофракционирование (РОД >2 Гр каждый день, общее время облучения 4 нед).

В РМЗ (2020), к сожалению, представлен только стандартный режим фракционирования дозы (РОД 2 Гр, СОД 64 Гр, 32 фракции). Вместе с тем ежедневное гипофракционное облучение (РОД 2,75 Гр, СОД 55 Гр, 20 фракций) в течение 4 нед представляется очень привлекательной альтернативой стандартной ДЛТ, так как позволяет более чем на 30 % сократить сроки лечения. Умеренное гипофракционирование (СОД 52,5–55 Гр) было изучено в 5 исследованиях [68–73]. Прямое сравнение стандартного и гипофракционного режимов облучения отсутствует, однако метаанализ, включивший данные пациентов из 2 рандомизированных исследований III фазы [68, 69], демонстрирует схожие показатели токсичности, ОВ и преимущества короткого курса ДЛТ в частоте инвазивного локорегионарного рецидива (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,52–0,96) [73]. По состоянию на конец 2016 г. в онкологических центрах Великобритании наиболее популярным является режим умеренного гипофракционирования (55 Гр за 20 фракций), использовавшийся практически у половины (49 %) всех пролеченных больных [16].

При радикальной ХЛТ не рекомендуется подводить СОД менее 60 Гр в связи с ее малой эффективностью [23]. Расчетное значение эквивалентной дозы ($EQD_2$), подводимой при гипофракционном облучении (55 Гр

за 20 фракций), составляет приблизительно 64 Гр. Под эскалацией дозы при лучевом лечении РМП понимают превышение СОД более 66 Гр. В связи с резким возрастанием токсичности доза более 66 Гр подводится не на весь объем мочевого пузыря, а на область ложа опухоли в виде последовательного или интегрированного boost (см. рис. 2, *д*). Облучение с эскалацией дозы также возможно в рамках ПОМП (см. рис. 2, *е*). В основе этого подхода лежит представление о высокой частоте локальных рецидивов, соответствующих первичной локализации процесса [74]. F.J. Pos и соавт. показали, что повышение СОД на 10 Гр приводит к 1,44-кратному увеличению показателей 3-летнего локального контроля [75]. Следует отметить, что внедрение в клиническую практику современных технологий, в первую очередь модулированной по интенсивности и объему ДЛТ (IMRT, VMAT), позволяет успешно реализовывать стратегию эскалации дозы на область ложа удаленной опухоли без существенного увеличения радиационной нагрузки на окружающие нормальные ткани [76–78]. Важно понимать, что подобно ПОМП эскалационные режимы облучения мочевого пузыря требуют обязательной маркировки ложа опухоли, использования визуального контроля (IGRT (image guided radiotherapy)) и/или различных вариантов адаптивной ДЛТ, т. е. практически сложных и трудоемких методик [79]. В связи с этим специалистами EAU-ESMO (2019) была анонсирована нецелесообразность локальной эскалации дозы в рамках ХЛТ МИРМП посредством как брахитерапии, так и ДЛТ (IMRT) [8]. В радиотерапевтических рекомендациях (2021) локальная эскалация дозы рассматривается в качестве возможной опции при солитарном образовании, отсутствии $T_{is}$ вне зоны планируемого повышения дозы и соотношении клинических объемов облучения $CTV_{boost}/CTV_{bladder}$ менее 25 % [32]. Проводится рандомизированное исследование II фазы RAIDER по сравнению адаптивной IGRT в стандартной дозе и с эскалацией дозы (NCT02447549), которое должно определить роль этого подхода к лечению МИРМП [45].

Одними из наиболее сложных и дискуссионных вопросов ДЛТ МИРМП являются показания к облучению РЛУ. Клинические и инструментальные данные, указывающие на поражение РЛУ (cN1–3), определяют безальтернативный характер регионарного облучения. Помимо общепринятой дозы 44–50 Гр на весь объем тазовых лимфатических узлов такой клинический сценарий подразумевает подведение дополнительной дозы (boost) на область всех увеличенных и/или накапливающих туморотропный радиофармацевтический препарат узлов в максимальной дозе, определяемой толерантностью окружающих нормальных тканей (обычно около 60–66 Гр).

Целесообразность облучения тазовых лимфатических узлов при отсутствии инструментальных данных поражения (cN0) вызывает сомнение, так как увеличение объема облучения неизбежно ведет к повышению лучевой токсичности. С другой стороны, МИРМП является агрессивным заболеванием, при котором по данным операционного материала средняя частота метастатического поражения РЛУ достигает 25 % [80]. Исторически большинство первых протоколов ТМТ включали облучение РЛУ в объемах «малого» (верхняя граница на уровне $S_1/S_2$ или $S_2/S_3$) или «стандартного» (верхняя граница на уровне $L_5/S_1$) таза [32]. При этом использовались стандартные и гиперфракционные режимы подведения дозы в СОД 36–55 и 44,8–45,5 Гр соответственно. Опыт гипофракционного облучения зон РЛУ на данный момент не опубликован.

Роль облучения тазовых лимфатических узлов у больных МИРМП изучалась в единственном контролируемом исследовании III фазы, в котором 230 пациентов (T2–4N0) были рандомизированы в группы ДЛТ всего объема мочевого пузыря или ДЛТ всего объема мочевого пузыря + РЛУ [81]. В обеих группах СОД на область пузыря составила 45 Гр, boost на область ложа опухоли – 65 Гр и зоны РЛУ – 45 Гр. При медиане наблюдения 5 лет достоверных различий в частоте и степени выраженности лучевой токсичности, а также в частоте локорегионарных рецидивов (41 % против 43 %), КСВ (47 % против 47 %) и ОВ (53 % против 51 %) не получено. Однако в обеих группах подведение дополнительной дозы на область ложа опухоли осуществлялось при наполненном мочевом пузыре и с большими отступами (2см) при формировании планируемого объема облучения. Это привело к существенному лучевому воздействию на некоторые группы РЛУ (пресакральные, паравезикальные, внутренние подвздошные и обтураторные) даже в группе изолированного облучения мочевого пузыря. При этом схожие результаты продемонстрированы в исследовании BC2001, в котором также выявлен низкий уровень рецидивов в области РЛУ (6 %) в группе пациентов, получавших ДЛТ исключительно на область мочевого пузыря [69].

Частота обнаружения лимфоваскулярной инвазии в образцах резецированной при ТУРМП ткани, по данным крупных многоцентровых исследований, составляет в среднем 30 % [82, 83]. Исследование B. Goldsmith и соавт. посвящено изучению влияния лимфоваскулярной инвазии в оптимизации ДЛТ МИРМП. Среди 315 пациентов с РМП (cT1–4N0) после РЦЭ оккультные метастазы в РЛУ выявлены у 26 % больных: в паравезикальных – у 3 %, в обтураторных – у 17 %, во внутренних или наружных подвздошных – у 15 %, в пресакральных – у 3 % и в общих подвздошных – у 1 %. Многофакторный анализ дал парадоксальные результаты, указывающие на отсутствие зависимости частоты поражения тазовых лимфатических узлов от степени распространенности первичной опухоли (T). Единственным фактором, ассоциированным с увели-

ченным риском обнаружения регионарных метастазов, оказалось наличие лимфоваскулярной инвазии в образцах предоперационной биопсии (ОР 3,74; $p$ <0,001). Интересные данные были получены авторами при сопоставлении топографии метастатических узлов с границами радиационных полей для облучения мочевого пузыря, «малого» и «стандартного» тазов (включая общие подвздошные узлы): соответствие полей и локализации пораженных лимфатических узлов установлено в 45, 71 и 95 % случаев соответственно [84].

В настоящее время элективное облучение зон регионарного лимфооттока у больных МИРМП не является стандартной процедурой [32]. Требуется проведение дополнительных исследований по изучению его роли в повышении эффективности лечебного протокола в целом, а также возможностей гипофракционного облучения РЛУ в рамках укороченных курсов ХЛТ.

***Рекомендации по проведению лучевого компонента ТМТ:***

- *планирование и реализацию ДЛТ необходимо осуществлять при максимальном опорожнении мочевого пузыря, за исключением этапа дополнительного облучения области ложа опухоли (boost) или ПОМП;*
- *ПОМП не должно рассматриваться в качестве стандартного;*
- *ПОМП возможно у отдельной категории больных в рамках исследовательских протоколов;*
- *целесообразно включение предстательной железы у мужчин (проксимальной уретры у женщин) в объем облучения при наличии факторов риска;*
- *непрерывные курсы ДЛТ являются предпочтительным вариантом облучения;*
- *стандартный режим фракционирования (СОД 64–66 Гр за 32–33 фракции) и умеренное гипофракционирование (СОД 55 Гр за 20 фракций) имеют одинаковую эффективность и безопасность;*
- *эскалация дозы (boost) на область ложа опухоли не является стандартным подходом;*
- *эскалация дозы (boost) на область ложа опухоли может осуществляться у определенной категории больных при наличии технической возможности;*
- *облучение зон РЛУ у больных без инструментальных признаков их поражения (cN0) не является стандартом, но может рассматриваться как допустимая опция при повышенном риске (лимфоваскулярной инвазии).*

### Радиосенсибилизация при тримодальной терапии

Важная роль химиотерапии при органосохраняющем лечении МИРМП не вызывает сомнений. В целом ряде рандомизированных исследований II–III фаз доказано превосходство ХЛТ над ДЛТ в монорежиме [68, 69, 71, 85]. Лучевая терапия без радиосенсибилизации обеспечивает 5-летнюю выживаемость больных на неприемлемо низком (35–46 %) уровне и допустима только в исключительных случаях. Невысокая эффективность лучевой терапии как самостоятельного метода лечения определяет, по сути, ее паллиативный характер.

Конкурирующая химиотерапия преследует 2 цели: повышение локорегионарного контроля за счет усиления противоопухолевого эффекта ионизирующего излучения и системное цитостатическое действие на микрометастазы, расположенные за пределами полей облучения. В основе радиосенсибилизирующего действия химиотерапии лежат различные клеточные и молекулярные механизмы: нарушение репарации ДНК, ингибирование клеточной пролиферации, синхронизация клеточного цикла и усиление апоптоза [86].

В современных рекомендациях NCCN приводятся следующие варианты радиосенсибилизирующей химиотерапии: предпочтительные – цисплатин и 5-фторурацил, цисплатин и паклитаксел, 5-фторурацил и митомицин С, цисплатин; рекомендованные – гемцитабин (низкие дозы) [7]. Есть указание на приоритетность двухкомпонентных режимов, имеющих более высокую эффективность за счет сочетания различных механизмов действия отдельных агентов. Однако это положение носит эмпирический характер и не подтверждается данными проспективных исследований.

Базовым препаратом системной химиотерапии у больных с метастазами РМП, а также НХТ перед РЦЭ является цисплатин [5, 7]. При невозможности назначения цисплатина радиосенсибилизация должна проводиться с использованием препаратов, не содержащих платину, так как эффективность карбоплатина в качестве радиосенсибилизатора у больных РМП оказалась невысокой [65].

В ряде стран Европы большую популярность получил режим модификации гипоксии, апробированный в исследовании BECON [68]. В качестве модифицирующего агента использовалось сочетание карбогена (2 % $CO_2$ и 98 % $O_2$) и никотинамида. Повышение парциального давления кислорода приводило к реоксигенации тканей и уменьшению объема радиорезистентной гипоксической фракции опухоли. Эффективность такого подхода продемонстрирована как при стандартном, так и при гипофракционном облучении [73].

Данных сравнения различных режимов химиотерапии немного. В рандомизированном исследовании II фазы (RTOG 0712) J.J. Coen и соавт. оценили 2 варианта радиосенсибилизации: гиперфракционное облучение (2 фракции в день) на фоне приема цисплатина и 5-фторурацила и стандартное фракционирование дозы на фоне приема гемцитабина [87]. В группах цисплатина + 5-фторурацила и гемцитабина 3-летняя безметастатическая выживаемость составила 78 и 84 % соответственно. Токсичность в группе гемцитабина была ниже.

В табл. 4 приведены рекомендации RUSSCO (2021), включающие варианты химиотерапии при различных режимах фракционирования дозы [88].

В США и странах Европы наиболее часто используются 3 варианта химиотерапии, сопровождающей лучевое лечение:

- еженедельное введение цисплатина (40 мг/м$^2$ внутривенно);
- гемцитабин в 1-й и 4-й дни каждой недели (27 мг/м$^2$ внутривенно);
- 5-фторурацил в 1–5-й и 16–20-й дни (500 мг/м$^2$/сут внутривенно) + митомицин С в 1-й день (12 мг/м$^2$ внутривенно).

Согласно проведенному в 2018 г. опросу в России реже используется двухкомпонентная схема (5-фторурацил/митомицин С), а цисплатин часто применяется в дозе 100 мг/м$^2$ с введением 1 раз в 3 нед [59].

Следует отметить, что использование гипофракционированных режимов облучения требует изменения сопутствующей радиосенсибилизирующей химиотерапии, что связано с сокращением продолжительности лечения и невозможностью проведения «длинных» схем. R. Portner и соавт. в обзоре литературы, посвященном практическим аспектам реализации укороченных курсов ТМТ, приводят различные возможные варианты радиосенсибилизирующей химиотерапии [89]:

- гемцитабин 27 мг/м$^2$ в 1-й и 4-й дни каждой недели;
- гемцитабин 100 мг/м$^2$ 1 раз в неделю;
- 5-фторурацил 500 мг/м$^2$/сут в 1–5-й и 16–20-й дни + митомицин С 12 мг/м$^2$ в 1-й день;
- цисплатин 40 мг/м$^2$ внутривенно еженедельно;
- режим BECON (карбоген + никотинамид).

В качестве радисенсибилизатора авторы отдают предпочтение гемцитабину, основывая свой выбор на результатах целого ряда рандомизированных исследований, показавших высокую эффективность и более низкую по сравнению с цисплатином токсичность [70, 87, 89, 90].

***Рекомендации по использованию радиосенсибилизирующей химиотерапии при ТМТ:***

*• проведение лучевой терапии при органосохраняющем лечении МИРМП должно сопровождаться назначением радиосенсибилизирующей химиотерапии.*

### Оценка эффективности и диспансерное наблюдение после тримодальной терапии

Рецидив РМП после ТМТ наблюдается у 26–43 % пациентов [91]. Большинство этих случаев приходятся на первые 2 года, однако риски прогрессирования заболевания сохраняются на протяжении 10 лет и более.

**Таблица 4.** *Рекомендуемые режимы одновременной химиолучевой терапии рака мочевого пузыря*

**Table 4.** *Recommended regimens of chemoradiotherapy for patients with bladder cancer*

| Режим химиотерапии<br>Chemotherapy regimen | Режим лучевой терапии<br>Radiotherapy regimen |
|---|---|
| 5-фторурацил 500 мг/м$^2$/сут внутривенно в 1–5-й и 16–20-й дни + митомицин С 12 мг/м$^2$ внутривенно в 1-й день<br>Intravenous 5-fluorouracil 500 mg/m$^2$/day on days 1–5 and 16–20 + intravenous mitomycin C 12 mg/m$^2$ on day 1 | СОД 55 Гр (20 фракций) или 64 Гр (32 фракции)<br>TD 55 Gy (20 fractions) or 64 Gy (32 fractions) |
| Цисплатин 100 мг/м$^2$ внутривенно в 1, 15 и 29-й дни<br>Intravenous cisplatin 100 mg/m$^2$ on days 1, 15, and 29 | СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), 6 нед<br>TD 60–66 Gy (30–33 fractions), 6 weeks |
| Цисплатин 40 мг/м$^2$ внутривенно еженедельно, 6 введений<br>Intravenous cisplatin 40 mg/m$^2$ weekly; 6 injections | СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), 6 нед<br>TD 60–66 Gy (30–33 fractions), 6 weeks |
| Гемцитабин 27 мг/м$^2$ внутривенно в 1-й и 4-й дни каждой недели (интервал не менее 72 ч)<br>Intravenous gemcitabine 27 mg/m$^2$ on days 1 and 4 of every week (separated by at least 72 hours) | СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), более 4 нед<br>TD 60–66 Gy (30–33 fractions), >4 weeks |
| Паклитаксел 50 мг/м$^2$ внутривенно в 1, 8 и 15-й дни + цисплатин 15 мг/м$^2$ внутривенно в 1–3, 8–10 и 15–17-й дни<br>Intravenous paclitaxel 50 mg/m$^2$ on days 1, 8, and 15 + intravenous cisplatin 15 mg/m$^2$ on days 1–3, 8–10, and 15–17 | Лучевая терапия 2 раза в день, СОД 64,3 Гр (ежедневно, 12 фракций по 1,6 Гр)<br>Radiotherapy twice a day; 64.3 Gy (daily, 12 fractions 1.6 Gy each) |
| Цисплатин 15 мг/м$^2$ внутривенно в 1–3, 8–10 и 15–17-й дни + 5-фторурацил 400 мг/м$^2$ внутривенно в 1–3, 8–10 и 15–17-й дни<br>Intravenous cisplatin 15 mg/m$^2$ on days 1–3, 8–10, and 15–17 + intravenous 5-fluorouracil 400 mg/m$^2$ on days 1–3, 8–10, and 15–17 | Лучевая терапия 2 раза в день, СОД 64,3 Гр (ежедневно, 12 фракций по 1,6 Гр)<br>Radiotherapy twice a day; 64.3 Gy (daily, 12 fractions 1.6 Gy each) |

***Примечание.*** *СОД – суммарная очаговая доза.*
***Node.*** *TD – total dose.*

Органосохраняющий характер лечения подразумевает не только возможность регионарного и отдаленного метастазирования, но и местный рецидив в виде НМИРМП или МИРМП, что имеет принципиально важное значение для выбора метода спасительного лечения.

С учетом многообразия возможных исходов, а также важности своевременной диагностики рецидива были разработаны различные схемы наблюдения за пациентами после ТМТ МИРМП [5–8]. Центральная роль в этих протоколах отведена цистоскопии и цитологическому анализу мочи, позволяющим заподозрить локальную прогрессию в мочевом пузыре или в верхних мочевыводящих путях. На наш взгляд, объемы и сроки проведения исследований в рамках диспансерного наблюдения за пациентами после ТМТ наиболее детально представлены в действующих рекомендациях NCCN (табл. 5).

До сих пор не ясна роль ТУРМП в оценке степени местного ответа после ТМТ. Дизайн всех исследований, проводимых под эгидой RTOG, подразумевал обязательную ТУР-биопсию зоны первичной локализации опухоли [92]. В одних рекомендациях прописана необходимость выполнения ТУРМП как обязательного этапа наблюдения за пациентами после окончания ХЛТ, в других – только в случае обнаружения подозрительных изменений или положительного результата цитологии мочи [5–7, 93]. Специалисты, рекомендующие рутинную ТУРМП из зоны ложа первичной опухоли и систематическую биопсию у всех пациентов после ТМТ, указывают на сложности цистоскопической визуализации и интерпретации цитологического анализа на фоне лучевого цистита [94].

В ретроспективном исследовании R. Kool и соавт. оценили результаты ТУРМП, выполняемой в среднем через 2,5 мес после окончания ТМТ. Среди 169 больных 152 (90 %) исходно имели клинически локализованный МИРМП (cT2N0M0). Данные цистоскопии и цитологии были определены как нормальные у 140 (83 %) пациентов, из них при контрольной ТУР-биопсии резидуальный МИРМП выявлен у 5 %, НМИРМП – у 11 % пациентов. В группе больных, у которых имелись положительные данные цитологии или подозрительные цистоскопические участки, опухолевый процесс верифицирован в 55 % случаев. Многофакторный анализ показал, что возраст (ОР 1,04; $p$ <0,001), лимфоваскулярная инвазия (ОР 1,68; $p$ = 0,03) и подозрительные изменения при цистоскопии после ХЛТ (ОР 3,21; $p$ <0,001) отрицательно влияли на ОВ [95].

Результаты рандомизированных исследований, позволяющие дать окончательный ответ о целесообразности обязательной ТУРМП после ТМТ, на данный момент отсутствуют.

***Рекомендации по наблюдению за пациентами после ТМТ:***
- *наиболее оптимальным вариантом наблюдения за пациентами после ТМТ является алгоритм, предложенный специалистами NCCN;*
- *выполнение рутинной ТУРМП для оценки местного ответа на ТМТ в настоящее время не является стандартом.*

**Таблица 5.** *Алгоритм наблюдения за пациентами после тримодальной терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря*
**Table 5.** *Follow-up algorithm for patients with muscle-invasive bladder cancer after trimodal therapy*

| **Тест**<br>Test | **1-й год**<br>Year 1 | **2-й год**<br>Year 2 | **3-й год**<br>Year 3 | **4-й год**<br>Year 4 | **5-й год**<br>Year 5 | **5–10-й годы**<br>Years 5–10 | **Более 10 лет**<br>>10 years |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Цистоскопия<br>Cystoscopy | Каждые 3 мес<br>Every 3 months | | Каждые 6 мес<br>Every 6 months | | Ежегодно<br>Every year | | По необходимости<br>When necessary |
| Лучевая диагностика<br>Radiation diagnostics | • КТ или МРТ в режиме урографии (верхние мочевыводящие пути (живот + таз)) каждые 3–6 мес<br>• КТ грудной клетки или рентгенография каждые 3–6 мес<br>• ПЭТ/КТ с ФДГ при подозрении на метастатический процесс<br>• CT or MRI urography (upper urinary tract (abdomen + pelvis)) every 3–6 months<br>• Chest CT or X-ray every 3–6 months<br>• FDG-PET/CT if metastasis is suspected | | • КТ или МРТ (живот + таз) 1 раз в год<br>• КТ грудной клетки 1 раз в год<br>или<br>• ПЭТ/КТ с ФДГ при подозрении на метастатический процесс<br>• CT or MRI (abdomen + pelvis) once a year<br>• Chest CT once a year<br>or<br>• FDG-PET/CT if metastasis is suspected | | | По необходимости<br>When necessary | |
| Цитология мочи<br>Urine cytology | Каждые 6–12 мес<br>Every 6–12 months | | По необходимости<br>When necessary | | | | |

*Окончание табл. 5*
*End of table 5*

| Тест<br>Test | 1-й год<br>Year 1 | 2-й год<br>Year 2 | 3-й год<br>Year 3 | 4-й год<br>Year 4 | 5-й год<br>Year 5 | 5–10-й годы<br>Years 5–10 | Более 10 лет<br>>10 years |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Анализы крови<br>Blood tests | • Общий анализ крови каждые 3–6 мес<br>• Оценка функции почек (уровни электролитов, креатинина) каждые 3–6 мес<br>• Оценка функции печени каждые 3–6 мес<br>• Complete blood count every 3–6 months<br>• Assessment of kidney function (levels of electrolytes, creatinine) every 3–6 months<br>• Assessment of liver function every 3–6 months | • Оценка функции почек (уровни электролитов, креатинина) 1 раз в год<br>• Оценка функции печени 1 раз в год<br>• Assessment of kidney function (levels of electrolytes, creatinine) once a year<br>• Assessment of liver function once a year | | | | | |

***Примечание.*** *КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ФДГ – фтордезоксиглюкоза.*
***Note.*** *CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging; PET/CT – positron emission tomography/computed tomography; FDG – fluorodeoxyglucose.*

## Заключение

За последние 40 лет ТМТ прошла большой путь от концепции до стандартного протокола, эффективность которого доказана в целом ряде рандомизированных исследований. Анализ архивов опубликованных рекомендаций (NCCN, EAU, Американской урологической ассоциации (AUA), Американского общества радиологической онкологии (ASTRO), Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO)) по лечению МИРМП указывает на неуклонно возрастающую роль ТМТ среди других методов радикального лечения этого грозного заболевания. Значительные изменения в системах здравоохранения, обусловленные пандемией COVID-19, привели к ощутимому росту числа больных, получающих ТМТ в качестве радикального лечения по поводу МИРМП [96].

Первый этап органосохраняющего лечения – ТУРМП – имеет очень важное значение. Однако, как и в случае практически с любым другим хирургическим вмешательством, улучшение ее техники вряд ли окажет существенное влияние на эффективность ТМТ в будущем. В этом смысле роль лучевого этапа лечебного протокола кажется более перспективной, так как новые знания из области радиобиологии опухолевого процесса могут внести значительную лепту в улучшение результатов лечения.

Достижения генетики и молекулярной биологии уже в обозримом будущем значительно повысят возможности органосохраняющего лечения МИРМП. Представления о молекулярных маркерах и подтипах уротелиального рака позволят выбирать оптимальные схемы радиосенсибилизирующей химиотерапии и прогнозировать результаты лечения, исключая пациентов с заведомо низкой эффективностью ХЛТ [97]. Не менее перспективна роль комплексного воздействия на опухоль физических и иммунологических агентов, объединенных под общим названием «тримодальная терапия» [98].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.)].
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin

2020;70(1):7–30.
DOI: 10.3322/caac.21590
3. Cumberbatch M.G.K., Jubber I., Black P.C. et al. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. Eur Urol 2018;74(6):784–95. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.001
4. Rodrigues Pessoa R., Mueller A.C., Boxley P. et al. Systematic review and meta-analysis of radiation therapy for high-risk non-muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol 2021;39(11):786.e1–8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.03.009
5. Witjes J.A., Bruins H.M., Cathomas R. et al. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. Eur Urol 2021;79(1):82–104. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.055
6. Chang S.S., Bochner B.H., Chou R. et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. J Urol 2017;198(3):552–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.086
7. Flaig T.W., Spiess P.E., Agarwal N. et al. Bladder cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2020;18(3):329–54. DOI: 10.6004/ jnccn.2020.0011
8. Witjes J.A., Babjuk M., Bellmunt J. et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer – an international collaborative multistakeholder effort: under the auspices of the EAU-ESMO guidelines committees. Eur Urol 2020;77(2):223–50. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.035
9. Choi H., Park J.Y., Bae J.H., Tae B.S. Health-related quality of life after radical cystectomy. Transl Androl Urol 2020;9(6):2997–3006. DOI: 10.21037/tau.2020.02.01
10. Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Volkmer B.G. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. J Urol 2010;184(3):990–4. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.037
11. Nielsen M.E., Mallin K., Weaver M.A. et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. BJU Int 2014;114(1):46–55. DOI: 10.1111/bju.12566
12. Maffezzini M., Fontana V., Pacchetti A. et al. Age above 70 years and Charlson Comorbidity Index higher than 3 are associated with reduced survival probabilities after radical cystectomy for bladder cancer. Data from a contemporary series of 334 consecutive patients. Arch Ital Urol Androl 2021;93(1):15–20. DOI: 10.4081/aiua.2021.1.15
13. Novotny V., Froehner M., Koch R. et al. Age, American Society of Anesthesiologists physical status classification and Charlson score are independent predictors of 90-day mortality after radical cystectomy. World J Urol 2016;34(8):1123–9. DOI: 10.1007/s00345-015-1744-8
14. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. (2017) SEER cancer statistics review, 1975–2014. National Cancer Institute, Bethesda, MD. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014.
15. Kimura T., Ishikawa H., Kojima T. et al. Bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer: the past, present and future. Jpn J Clin Oncol 2020;50(10):1097–107. DOI: 10.1093/jjco/hyaa155
16. Varughese M., Treece S., Drinkwater K.J. Radiotherapy management of muscle invasive bladder cancer: evaluation of a national cohort. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2019;31(9):637–45. DOI: 10.1016/j.clon.2019.04.009
17. Giacalone N.J., Shipley W.U., Clayman R.H. et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: an updated analysis of the Massachusetts General Hospital experience. Eur Urol 2017;71(6):952–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.020
18. Francolini G., Borghesi S., Fersino S. et al. Treatment of muscle-invasive bladder cancer in patients without comorbidities and fit for surgery: trimodality therapy *vs* radical cystectomy. Development of GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) recommendation by the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). Crit Rev Oncol Hematol 2021;159:103235. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103235
19. Kulkarni G.S., Hermanns T., Wei Y. et al. Propensity score analysis of radical cystectomy *versus* bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. J Clin Oncol 2017;35(20):2299–305. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.2327
20. Ding H., Fan N., Ning Z., Ma D. Trimodal therapy *vs.* radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. Front Oncol 2020;10:564779. DOI: 10.3389/fonc.2020.564779
21. Deuker M., Krimphove M.J., Stolzenbach L.F. et al. Radical cystectomy *vs.* multimodality treatment in T2N0M0 bladder cancer: a population-based, age-matched analysis. Clin Genitourin Cancer 2021;19(4):e264–71. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.010
22. Pieretti A., Krasnow R., Drumm M. et al. Complications and outcomes of salvage cystectomy after trimodality therapy. J Urol 2021;206(1):29–36. DOI: 10.1097/JU.0000000000001696
23. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru. [Clinical Guidelines. bladder cancer. Ministry of Health of Russia, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru. (In Russ.)].
24. Pieters B.R., van der Steen-Banasik E., Smits G.A. et al. GEC-ESTRO/ACROP recommendations for performing bladder-sparing treatment with brachytherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. Radiother Oncol 2017;122(3):340–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.12.022
25. Der Steen-Banasik E.V., Oosterveld B., Smits G. et al. Perpetual role of brachytherapy in organ-sparing treatment for bladder cancer: a historical review. J Contemp Brachytherapy 2020;12(6): 618–28. DOI: 10.5114/jcb.2020.101697
26. Heidegger I., Oberaigner W., Horninger W., Pichler R. High incidence of clinically significant concomitant prostate cancer in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a 10-year single-center experience. Urol Oncol 2017;35(4):152.e1–5. DOI: 10.1016/j.urolonc. 2016.11.004
27. Kumar A., Cherry D.R., Courtney P.T. et al. Outcomes for muscle-invasive bladder cancer with radical cystectomy or trimodal therapy in US veterans. Eur Urol Open Sci 2021;30:1–10. DOI: 10.1016/j.euros.2021.05.009
28. Zhu Z., Zhao J., Li Y. et al. Prognostic value of preoperative hydronephrosis in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: a meta-analysis. PLoS One 2019;14(9):e0222223. DOI: 10.1371/journal.pone.0222223
29. Krasnow R.E., Drumm M., Roberts H.J. et al. Clinical outcomes of patients with histologic variants of urothelial cancer treated with trimodality bladder-sparing therapy. Eur Urol 2017;72(1):54–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.002
30. Bertz S., Wach S., Taubert H. et al. Micropapillary morphology is an indicator of poor prognosis in patients with urothelial carcinoma treated with transurethral resection and radiochemotherapy. Virchows Arch 2016;469(3):339–44. DOI: 10.1007/s00428-016-1986-x
31. Nagumo Y., Kojima T., Shiga M. et al. A single-institute experience of trimodal bladder-preserving therapy for histologic variants of urothelial carcinoma. Int J Clin Oncol 2020;25(2):354–61. DOI: 10.1007/s10147-019-01553-4
32. Khalifa J., Supiot S., Pignot G. et al. Recommendations for planning and delivery of radical radiotherapy for localized urothelial carcinoma of the bladder. Radiother Oncol 2021;161:95–114. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.06.011
33. Premo C., Apolo A.B., Agarwal P.K., Citrin D.E. Trimodality therapy in bladder cancer: who, what, and when? Urol Clin North Am 2015;42(2):169–80. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.02.002
34. Hindson B.R., Turner S.L., Millar J.L. et al. RANZCR Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group (FROGG). Australian & New Zealand Faculty of Radia-

tion Oncology Genito-Urinary Group: 2011 consensus guidelines for curative radiotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. J Med Imaging Radiat Oncol 2012;56(1):18–30. DOI: 10.1111/j.1754-9485.2011.02336.x
35. Gofrit O.N., Meirovitz A., Frank S. et al. Trimodal therapy in T2–4aN0M0 bladder cancer – how to select the best candidate? Cancer Med 2020;9(22):8491–7. DOI: 10.1002/cam4.3478
36. Huddart R.A., Birtle A., Maynard L. et al. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE – a randomised feasibility study of selective bladder preservation *versus* radical cystectomy. BJU Int 2017; 120(5): 639–50. DOI: 10.1111/bju.13900
37. Freeman R.M. How urgent is urgency? A review of current methods of assessment. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2005;16(2):93–5. DOI: 10.1007/s00192-004-1253-6
38. Feldman A.S., Kulkarni G.S., Bivalacqua T.J. et al. Surgical challenges and considerations in tri-modal therapy for muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol 2021:S1078–1439(21)00012–0. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.01.013
39. Nguyen E.K., Yu H., Pond G. et al. Outcomes of trimodality bladder-sparing therapy for muscle-invasive bladder cancer. Can Urol Assoc J 2020;14(4):122–9. DOI: 10.5489/cuaj.5945
40. Russell C.M., Lebastchi A.H., Borza T. et al. The Role of transurethral resection in tri-modal therapy for muscle-invasive bladder cancer. Bladder Cancer 2016;2(4):381–94. DOI: 10.3233/BLC-160076
41. Ouzaid I., Panthier F., Hermieu J.F., Xylinas E. Contemporary surgical and technical aspects of transurethral resection of bladder tumor. Transl Androl Urol 2019;8(1):21–4. DOI: 10.21037/tau.2019.01.04
42. Russo G.I., Sholklapper T.N., Cocci A. et al. Performance of narrow band imaging (NBI) and photodynamic diagnosis (PDD) fluorescence imaging compared to white light cystoscopy (WLC) in detecting non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and lesion-level diagnostic meta-analysis. Cancers (Basel) 2021;13(17):4378. DOI: 10.3390/cancers13174378
43. Babjuk M., Burger M., Capoun O. et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma *in situ*). Eur Urol 2021;81(1):75–94. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.010
44. Новиков А.И., Леоненков Р.В., Темкин Д.Б. и др. Трансуретральная резекция карциномы мочевого пузыря, распространяющейся на устье мочеточника. Онкоурология 2021;17(2):104–11. [Novikov A.I., Leonenkov R.V., Temkin D.B. et al. Transurethral resection of bladder cancer involving the orifice of the ureter. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):104–11. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-104-111
45. Hafeez S., Lewis R., Hall E., Huddart R. RAIDER trial management group. Advancing radiotherapy for bladder cancer: randomised phase II trial of adaptive image-guided standard or dose-escalated tumour boost radiotherapy (RAIDER). Clin Oncol (R Coll Radiol) 2021;33(6):e251–6. DOI: 10.1016/j.clon.2021.02.012
46. Nolan C.P., Forde E.J. A review of the use of fiducial markers for image-guided bladder radiotherapy. Acta Oncol 2016;55(5):533–8. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1110250
47. De Ridder M., Gerbrandy L.C., de Reijke T.M. et al. BioXmark® liquid fiducial markers for image-guided radiotherapy in muscle invasive bladder cancer: a safety and performance trial. Br J Radiol 2020;93(1111):20200241. DOI: 10.1259/bjr.20200241
48. Russell B., Liedberg F., Khan M.S. et al. Systematic review and meta-analysis of delay in radical cystectomy and the effect on survival in bladder cancer patients. Eur Urol Oncol 2020;3(2):239–49. DOI: 10.1016/j.euo.2019.09.008
49. Yin M., Joshi M., Meijer R.P. et al. Chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis. Oncologist 2016;21(6):708–15. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0440
50. Vale C.L. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005;48(2):202–6; discussion 205–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.04.006
51. Griffiths G., Hall R., Sylvester R. et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol 2011;29(16):2171–7. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.3139
52. Kragelj B., Zaletel-Kragelj L., Sedmak B. et al. Phase II study of radiochemotherapy with vinblastine in invasive bladder cancer. Radiother Oncol 2005;75(1):44–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.01.007
53. Tester W., Caplan R., Heaney J. et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. J Clin Oncol 1996;14(1):119–26. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.1.119
54. Lin C.C., Hsu C.H., Cheng J.C. et al. Induction cisplatin and fluorouracil-based chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for muscle-invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75(2):442–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.030
55. Smith Z.L., Christodouleas J.P., Keefe S.M. et al. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy. BJU Int 2013;112(1):13–25. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11762.x
56. Efstathiou J.A., Spiegel D.Y., Shipley W.U. et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. Eur Urol 2012;61(4):705–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.11.010
57. Ajib K., Tjong M.C., Tan G.H. et al. Canadian experience of neoadjuvant chemotherapy on bladder recurrences in patients managed with trimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer. Can Urol Assoc J 2020;14(12):404–10. DOI: 10.5489/cuaj.6459
58. Royce T.J., Liu Y., Milowsky M.I. et al. Trimodality therapy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Clin Genitourin Cancer 2021;19(4):362–8. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.007
59. Mitin T., Dengina N., Chernykh M. et al. Management of muscle invasive bladder cancer with bladder preservation in Russia: a survey-based analysis of current practice and the impact of an educational workshop on clinical expertise. J Cancer Educ 2021;36(5):1005–13. DOI: 10.1007/s13187-020-01728-y
60. Cowan R.A., McBain C.A., Ryder W.D. et al. Radiotherapy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: results of a randomized trial comparing conventional whole bladder with dose-escalated partial bladder radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59(1):197–207. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.018
61. Huddart R.A., Hall E., Hussain S.A. et al. Randomized noninferiority trial of reduced high-dose volume *versus* standard volume radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: results of the BC2001 trial (CRUK/01/004). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87(2):261–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.2044
62. Nixon R.G., Chang S.S., Lafleur B.J. et al. Carcinoma *in situ* and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 2002;167(2 Pt 1):502–5. DOI: 10.1097/00005392-200202000-00012
63. Kefer J.C., Voelzke B.B., Flanigan R.C. et al. Risk assessment for occult malignancy in the prostate before radical cystectomy. Urology 2005;66(6):1251–5. DOI: 10.1016/j.urology.2005.07.006
64. Stein J.P., Penson D.F., Wu S.D., Skinner D.G. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the litera-

ture. J Urol 2007;178(3 Pt 1):756–60. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.013
65. Rödel C., Grabenbauer G.G., Kühn R. et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 2002;20(14):3061–71. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.027
66. Arcangeli G., Arcangeli S., Strigari L. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of bladder-sparing trimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). Crit Rev Oncol Hematol 2015;94(1):105–15. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.11.007
67. Van Leeuwen C.M., Oei A.L., Crezee J. et al. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. Radiat Oncol 2018;13(1):96. DOI: 10.1186/s13014-018-1040-z
68. Hoskin P.J., Rojas A.M., Bentzen S.M., Saunders M.I. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. J Clin Oncol 2010;28(33):4912–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.4950
69. James N.D., Hussain S.A., Hall E. et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med 2012;366(16):1477–88. DOI: 10.1056/NEJMoa1106106
70. Choudhury A., Swindell R., Logue J.P. et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. J Clin Oncol 2011;29(6):733–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.5721
71. Thompson C., Joseph N., Sanderson B. et al. Tolerability of concurrent chemoradiation therapy with gemcitabine (GemX), with and without prior neoadjuvant chemotherapy, in muscle invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;97(4):732–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.040
72. Hussain S.A., Stocken D.D., Peake D.R. et al. Long-term results of a phase II study of synchronous chemoradiotherapy in advanced muscle invasive bladder cancer. Br J Cancer 2004;90(11):2106–11. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601852
73. Choudhury A., Porta N., Hall E. et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. Lancet Oncol 2021;22(2):246–55. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30607-0
74. Zietman A.L., Grocela J., Zehr E. et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. Urology 2001;58(3):380–5. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01219-5
75. Pos F.J., Hart G., Schneider C., Sminia P. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: what dose and fractionation schedule to choose? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64(4):1168–73. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.09.023
76. Whalley D., Caine H., McCloud P. et al. Promising results with image guided intensity modulated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. Radiat Oncol 2015;10:205. DOI: 10.1186/s13014-015-0499-0
77. Murthy V., Gupta P., Baruah K. et al. Adaptive radiotherapy for carcinoma of the urinary bladder: long-term outcomes with dose escalation. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2019;31(9):646–52. DOI: 10.1016/j.clon.2019.06.005
78. Hafeez S., Warren-Oseni K., McNair H.A. et al. Prospective study delivering simultaneous integrated high-dose tumor boost (≤70 Gy) with image guided adaptive radiation therapy for radical treatment of localized muscle-invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;94(5):1022–30. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.379
79. Kibrom A.Z., Knight K.A. Adaptive radiation therapy for bladder cancer: a review of adaptive techniques used in clinical practice. J Med Radiat Sci 2015;62(4):277–85. DOI: 10.1002/jmrs.129
80. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001;19(3):666–75. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666
81. Tunio M.A., Hashmi A., Qayyum A. et al. Whole-pelvis or bladder-only chemoradiation for lymph node-negative invasive bladder cancer: single-institution experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(3):e457–62. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.051
82. Mari A., Kimura S., Foerster B. et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. BJU Int 2019;123(1):11–21. DOI: 10.1111/bju.14417
83. Werntz R.P., Smith Z.L., Packiam V.T. et al. The impact of lymphovascular invasion on risk of upstaging and lymph node metastasis at the time of radical cystectomy. Eur Urol Focus 2020;6(2):292–7. DOI: 10.1016/j.euf.2018.09.019
84. Goldsmith B., Baumann B.C., He J. et al. Occult pelvic lymph node involvement in bladder cancer: implications for definitive radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88(3):603–10. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.211
85. Hall E., Hussain S.A., Porta N. et al. BC2001 long-term outcomes: a phase III randomized trial of chemoradiotherapy *versus* radiotherapy (RT) alone and standard RT *versus* reduced high-dose volume RT in muscle-invasive bladder cancer. J Clin Oncol 2017;35:280. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.280
86. Джойнер М.С., ван дер Когель О.Д. Основы клинической радиобиологии. Гл. 18. Совместное применение лучевой и химиотерапии. Пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. 600 с. [Joiner M.S., van der Kogel A.J. Basic clinical radiobiology. Chapter 18. Combined radiotherapy and chemotherapy. Transl. from Eng. Moscow: BINOM. Laboratory of Knowledge, 2013. 600 p. (In Russ.)].
87. Coen J.J., Zhang P., Saylor P.J. et al. Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil/cisplatin or once daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer: NRG/RTOG 0712 – a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2019;37(1):44–51. DOI: 10.1200/JCO.18.00537
88. Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(32). [Gladkov O.A., Zukov R.A., Matveev V.B. et al. Practical guideline for pharmacotherapy of bladder cancer. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekommendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2021;11(32). (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-32
89. Portner R., Bajaj A., Elumalai T. et al. A practical approach to bladder preservation with hypofractionated radiotherapy for localised muscle-invasive bladder cancer. Clin Transl Radiat Oncol 2021;31:1–7. DOI: 10.1016/j.ctro.2021.08.003
90. Caffo O., Thompson C., De Santis M. et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: a pooled individual data analysis of eight phase I–II trials. Radiother Oncol 2016;121(2):193–8. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.09.006
91. Wettstein M.S., Rooprai J.K., Pazhepurackel C. et al. Systematic review and meta-analysis on trimodal therapy *versus* radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: does the current quality of evidence justify definitive conclusions? PLoS One 2019;14(4):e0216255. DOI: 10.1371/journal.pone.0216255
92. Mak R.H., Hunt D., Shipley W.U. et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. J Clin Oncol 2014;32(34):3801–9. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.5548
93. Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer: ©NICE (2015) Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer. BJU Int 2017;120(6):755–65. DOI: 10.1111/bju.14045

94. Payne H., Adamson A., Bahl A. et al. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges. BJU Int 2013;112(7):885–97. DOI: 10.1111/bju.12291
95. Kool R., Marcq G., El-Achkar A. et al. Refining assessment of response to radiation-based therapy for muscle-invasive bladder cancer: is post-treatment tumor bed biopsy always necessary? Urol Oncol 2021;39(5):299.e7–14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.10.001
96. Spencer K., Jones C.M., Girdler R. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on radiotherapy services in England UK: a population-based study. Lancet Oncol 2021;22(3):309–20. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30743-9
97. Mitin T., Choudhury A. The role of biomarkers in bladder preservation management of muscle-invasive bladder cancer. World J Urol 2019;37(9):1767–72. DOI: 10.1007/s00345-018-2480-7
98. Wu C.T., Chen W.C., Chang Y.H. et al. The role of PD-L1 in the radiation response and clinical outcome for bladder cancer. Sci Rep 2016;6:19740. DOI: 10.1038/srep19740

**Вклад авторов**
Р.В. Новиков: автор идеи, сбор данных литературы, написание текста статьи;
С.Н. Новиков: автор идеи, написание текста статьи, рецензирование текста статьи;
А.И. Новиков: автор идеи, рецензирование текста статьи;
С.Б. Петров, С.А. Проценко, В.В. Протощак, С.В. Попов, М.И. Школьник, Е.С. Шпиленя, А.В. Куренков, В.П. Сокуренко, Р.В. Орлова, А.К. Носов, В.Д. Король, Д.Х. Латипова, Ю.В. Михеева, С.В. Канаев: сбор данных литературы, рецензирование текста статьи.
**Authors' contributions**
R.V. Novikov: research concept, literature review, article writing;
S.N. Novikov: research concept, article writing, article editing;
A.I. Novikov: research concept, article editing;
S.B. Petrov, S.A. Protsenko, V.V. Protoshchak, S.V. Popov, M.I. Shkolnik, E.S. Shpilenya, A.V. Kurenkov, V.P. Sokurenko, R.V. Orlova, A.K. Nosov, V.D. Korol, D.Kh. Latipova, Yu.V. Mikheeva, S.V. Kanaev: literature review, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
Р.В. Новиков / R.V. Novikov: https://orcid.org/0000-0003-1873-1293
С.Н. Новиков / S.N. Novikov: https://orcid.org/0000-0002-7185-1967
А.И. Новиков / A.I. Novikov: https://orcid.org/0000-0003-4359-979X
С.Б. Петров / S.B. Petrov: https://orcid.org/0000-0003-3460-3427
С.А. Проценко / S.A. Protsenko: https://orcid.org/0000-0001-8704-7669
В.В. Протощак / V.V. Protoshchak: https://orcid.org/0000-0002-4996-2927
С.В. Попов / S.V. Popov: https://orcid.org/0000-0003-2767-7153
М.И. Школьник / M.I. Shkolnik: https://orcid.org/0000-0003-0589-7999
Е.С. Шпиленя / E.S. Shpilenya: https://orcid.org/0000-0003-0479-6555
Р.В. Орлова / R.V. Orlova: https://orcid.org/0000-0002-9368-5517
А.К. Носов / A.K. Nosov: https://orcid.org/0000-0003-3850-7109
Д.Х. Латипова / D.Kh. Latipova: https://orcid.org/0000-0002-8906-0370
Ю.В. Михеева / Yu.V. Mikheeva: https://orcid.org/0000-0003-3224-2306
С.В. Канаев / S.V. Kanaev: https://orcid.org/0000-0002-1753-7926

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.
**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 10.01.2022. **Принята к публикации:** 19.07.2022.
**Article submitted:** 10.01.2022. **Accepted for publication:** 19.07.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-164-170

CC BY 4.0

# Анализ дренаж-ассоциированных осложнений паллиативной нефростомии

**И.Э. Мамаев[1, 2], И.А. Жестков[2], К.И. Глинин[1], С.В. Котов[2]**

*[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115516 Москва, ул. Бакинская, 26;*
*[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1*

**Контакты:** Ибрагим Энверович Мамаев *dr.mamaev@mail.ru*

**Цель исследования** – оценить частоту и сроки наступления дренаж-ассоциированных осложнений у пациентов после паллиативной нефростомии с использованием нефростом различного диаметра и форм-фактора. Установить связь наличия у пациента сахарного диабета с риском развития пиелонефрита.
**Материалы и методы.** Проведен анализ данных 73 пациентов с нефростомами, обратившихся в период с января 2018 г. по май 2021 г. в связи с дренаж-ассоциированными осложнениями. Проанализировано 201 обращение. Ретроспективно оценены частота и время наступления осложнений у пациентов с дренажами J-типа (<12 Fr) и баллонного типа (≥12 Fr).
**Результаты.** Всего имели место 100 обращений пациентов с дренажами J-типа и 101 обращение пациентов с нефростомами баллонного типа. Поводами обращений больных с нефростомами J-типа послужили нарушение функции дренажа (46 %), пиелонефрит (35 %) и дислокация катетера (19 %). Поводами обращений носителей катетеров баллонного типа – пиелонефрит (39 %), нарушение функции дренажа (34 %) и дислокация катетера (27 %). Пациенты с сахарным диабетом достоверно чаще ($p$ <0,05) обращались с пиелонефритом по сравнению с теми, кто не имел эндокринологической патологии.
**Заключение.** Наиболее частыми причинами обращения пациентов с нефростомическими дренажами являются пиелонефрит и неадекватная функция катетера. Сахарный диабет – фактор риска развития пиелонефрита в данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** обструкция, нефростома, паллиативная нефростомия, пиелонефрит, дислокация

**Для цитирования:** Мамаев И.Э., Жестков И.А., Глинин К.И., Котов С.В. Анализ дренаж-ассоциированных осложнений паллиативной нефростомии. Онкоурология 2022;18(2):164–70. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-164-170

## Deferred drainage-related complications in patients with palliative nephrostomy

***I.E. Mamaev[1, 2], I.A. Zhestkov[2], K.I. Glinin[1], S.V. Kotov[2]***

*[1]Moscow City Clinical Hospital named after V.M. Buyanov, Moscow Healthcare Department; 26 Bakinskaya St., Moscow 115516, Russia;*
*[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia*

**Contacts:** Ibragim Enverovich Mamaev *dr.mamaev@mail.ru*

**Aim.** To assess the frequency and timing of drainage associated complications in patients after palliative nephrostomy with nephrostomy tubes of various diameter and design. To establish a relationship between the presence of diabetes mellitus and the risk of acute pyelonephritis.
**Materials and methods.** The records of 73 patients who received care between January 2018 and May 2021 were retrospectively reviewed for complications, related to nephrostomy tube. 201 cases of patient attendance due to nephrostomy tube dis-lodgement, nephrostomy tube obstruction and pyelonephritis were analyzed. The frequency and timing of the onset of complications in groups of patients with J-type (<12 Fr) and balloon-type (≥12 Fr) drains were separately assessed.
**Results.** In total, there were 100 visits of patients with J-type catheters and 101 visits with balloon nephrostomy catheters. The reasons for attendance among patients with J-type nephrostomy tube were: impaired drainage function (46 %), pyelonephritis (35 %) and dislocation of the catheter (19 %); and for patients with balloon catheters: pyelonephritis (39 %), impaired drainage function (34 %), dislocation (27 %). Patients with diabetes mellitus were significantly more likely ($p$ <0.05) to develop pyelonephritis than those who did not have diabetes.

**Conclusion.** The most common reasons for the urgent hospital attendance of patients with nephrostomy drainage are pyelonephritis and inadequate function. Diabetes mellitus is a risk factor for the development of pyelonephritis in this group of patients.

**Keywords:** obstruction, nephrostomy tube, palliative nephrostomy, pyelonephritis, dislodgement

**For citation:** Mamaev I.E., Zhestkov I.A., Glinin K.I., Kotov S.V. Deferred drainage-related complications in patients with palliative nephrostomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):164–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-164-170

## Введение

Длительное дренирование верхних мочевых путей нефростомическими дренажами (НД) бывает показано при хронической обструкции и востребовано у пациентов с прогрессированием онкологического заболевания, когда опухоль приводит к сдавлению мочеточника. Непосредственными показаниями для установки нефростомы в таких случаях становятся уремия, электролитные нарушения, боль и воспалительные осложнения [1, 2]. Причинами, лежащими в основе данных состояний, являются компрессия мочеточника первичной опухолью и забрюшинная лимфаденопатия. При доброкачественных состояниях наиболее частый повод для длительного дренирования нефростомой – протяженные стриктуры мочеточника в ситуациях, когда радикальное лечение по тем или иным причинам невозможно.

Для осуществления длительного дренирования верхних мочевых путей традиционно используется установка внутреннего мочеточникового стента или нефростомия. Однако стенты чаще оказываются несостоятельны с точки зрения длительного дренирования у онкологических пациентов: у 46–58 % наблюдается неуспех стентирования и требуется проведение нефростомии [3, 4], а при раке мочевого пузыря установка стента вовсе не показана.

Срок необходимости в отведении мочи НД у пациента зависит от возможности разрешения обструкции путем устранения причин доброкачественной этиологии либо возможности обеспечить регрессию опухолевого процесса. Однако при онкологических причинах дренирование чаще носит перманентный характер.

Длительное и постоянное дренирование НД является фактором риска осложнений. Наиболее частые осложнения – пиелонефрит, дислокация дренажа и его неадекватная функция [5]. В современной литературе есть работы, в которых проводится оценка осложнений, связанных с длительным персистированием НД, однако не представлен в должном объеме анализ факторов, способных влиять на развитие того или иного вида осложнений.

**Цель исследования** – анализ частоты различных осложнений у пациентов с НД и связи видов осложнений с характеристиками используемых дренажей.

## Материалы и методы

Проведен анализ данных 73 пациентов (41 (56 %) мужчины и 32 (44 %) женщин), внепланово обратившихся в Городскую клиническую больницу им. В.М. Буянова ДЗМ в период с января 2018 г. по май 2021 г. в связи с осложнениями, обусловленными наличием постоянного НД. Проанализировано 201 обращение.

Показанием к первичной установке нефростомы являлись обструктивный пиелонефрит, болевой синдром, уретерогидронефроз, азотемия. Обструкция мочеточника была обусловлена внешним сдавлением верифицированным злокачественным новообразованием или сужением (облитерацией) мочеточника после реконструктивной операции или лучевой терапии.

При первичной установке или замене использовался НД диаметром от 8 до 14 Fr баллонного или J-типа. В случае двусторонней нефростомии применялись дренажи одного типа и диаметра. После стационарного этапа лечения пациента выписывали под амбулаторное наблюдение урологом с рекомендацией плановой замены НД через 3 мес. Больные были проинформированы о необходимости внепланового обращения в стационар при развитии осложнений.

В случае возникновения осложнения после устранения последнего и смены нефростомы пациент считался первичным и мог быть повторно включен в исследование.

Время функционирования дренажа без осложнений определялось с момента установки или замены нефростомы до внепланового обращения в стационар и было разделено на 4 периода: до 30, 30–60, 60–90 и >90 дней.

Для оценки возможного влияния диаметра и форм-фактора НД на возникновение тех или иных осложнений пациенты были разделены на 2 группы: с дренажом диаметром <12 и ≥12 Fr. Диаметр в данном случае соответствовал форм-фактору дренажа: диаметр ≥12 Fr имели только нефростомы баллонного типа.

Также для оценки рисков развития инфекционно-воспалительных осложнений у носителей нефростом посчитана доля обращений по поводу пиелонефрита, развившегося на фоне сахарного диабета.

Важная особенность исследования – взятие за основу количества обращений, а не числа больных с нефростомой. Такой подход является вынужденным

и продиктован тем, что значительная часть пациентов за время наблюдения были носителями дренажей разного диаметра и форм-фактора.

Данные обо всех пациентах были сгруппированы в зависимости от причины и срока обращения.

Статистический анализ проводили с использованием пакета Prism (версия 9, США). Для нахождения различий между качественными переменными применяли метод $\chi^2$ с поправкой Йетса на непрерывность, для осуществления вычислений прибегали к построению таблиц сопряженности. Также использовали точный критерий Фишера для малых выборок. Уровень значимости был принят равным 0,05 (5 %). После нахождения границ области принятия гипотезы делали вывод об отклонении или принятии основной гипотезы.

## Результаты

Возраст пациентов составил 23–98 лет. Среди 201 обращения были 38 (19 %) обращений пациентов с раком предстательной железы, 46 (23 %) – с раком шейки матки, 32 (16 %) – с раком мочевого пузыря, 15 (7 %) – со злокачественными опухолями другой локализации, 50 (25 %) – со стриктурами после реконструктивных операций и 20 (10 %) – с постлучевыми стриктурами.

В 100 случаях пациенты имели дренаж диаметром <12 Fr, в 101 – диаметром ≥12 Fr. Распределение по типу дренажа (нефростома J-типа/баллонного типа) было аналогичным.

Дислокация нефростомы явилась причиной внеплановых обращений в 46 случаях, нарушение функции НД – в 80, пиелонефрит – в 75. Поводами обращений пациентов с НД J-типа были нарушение функции дренажа ($n$ = 46; 46 %), пиелонефрит ($n$ = 35; 35 %), дислокация ($n$ = 19; 19 %); пациентов с НД баллонного типа – пиелонефрит ($n$ = 40; 39 %), нарушение функции дренажа ($n$ = 34; 34 %), дислокация ($n$ = 27; 27 %) (рис. 1).

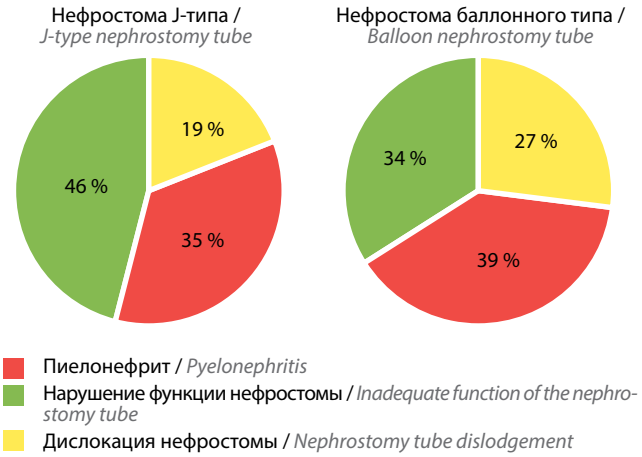



**Рис. 1.** *Доля дренаж-ассоциированных осложнений у пациентов с различными типами нефростом*
**Fig. 1.** *Complications associated with different types of nephrostomy tube*

Характеристика включенных пациентов представлена в таблице.

*Характеристика пациентов*
*Characteristics of patients*

| Характеристика<br>Characteristic | *n* (%) |
|---|---|
| Пол:<br>Gender: | |
| мужской<br>male | 102 (51) |
| женский<br>female | 99 (49) |
| Положение НД:<br>Placement of NT: | |
| двустороннее<br>bilateral | 60 (30) |
| одностороннее<br>unilateral | 141(70) |
| Этиология обструкции мочеточника:<br>Etiology of ureteral obstruction: | |
| рак предстательной железы<br>prostate cancer | 38 (19) |
| рак шейки матки<br>cervical cancer | 46 (23) |
| рак мочевого пузыря<br>bladder cancer | 32 (16) |
| опухоли другой локализации<br>tumors of other localization | 15 (7) |
| стриктуры после реконструктивных операций<br>strictures after reconstructive surgery | 50 (25) |
| стриктуры после лучевой терапии<br>strictures after radiation therapy | 20 (10) |
| Тип НД:<br>Type of NT: | |
| J-тип<br>J-type | 100 (50) |
| баллонный<br>balloon | 101 (50) |
| Диаметр НД, Fr:<br>Diameter of NT, Fr: | |
| <12 | 100 (50) |
| ≥12 | 101 (50) |
| Сахарный диабет<br>Diabetes mellitus | 34 (17) |
| Период функционирования НД, дни:<br>Period of functioning of NT, days: | |
| <30 | 56 (28) |
| 30–60 | 66 (33) |
| 60–90 | 39 (19) |
| >90 | 40 (20) |
| Причина обращения:<br>Reason for hospitalization: | |
| пиелонефрит<br>pyelonephritis | 75 (37) |
| нарушение функции НД<br>inadequate function of the NT | 80 (40) |
| дислокация НД<br>NT dislodgement | 46 (23) |

***Примечание.*** *НД – нефростомический дренаж.*
***Note.*** *NT – nephrostomy tube.*

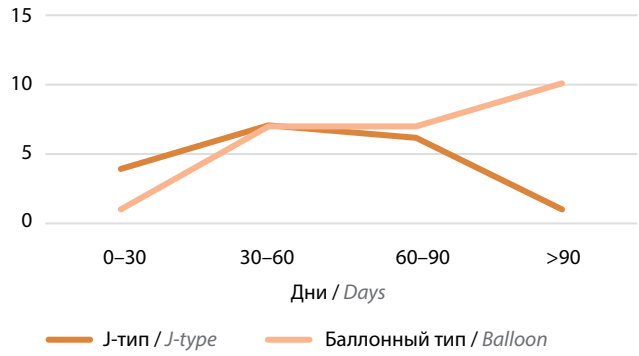



**Рис. 2.** *Период наступления дислокации для разных типов нефростомических дренажей*
**Fig. 2.** *Dislodgement time line for different types of nephrostomy tubes*

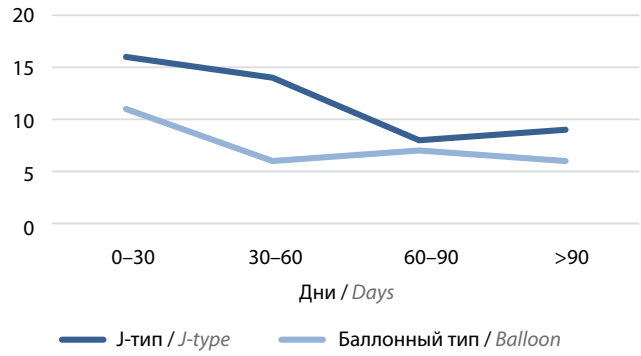



**Рис. 3.** *Период наступления нарушения функции для разных типов нефростомических дренажей*
**Fig. 3.** *Inadequate function time line for different types of nephrostomy tubes*

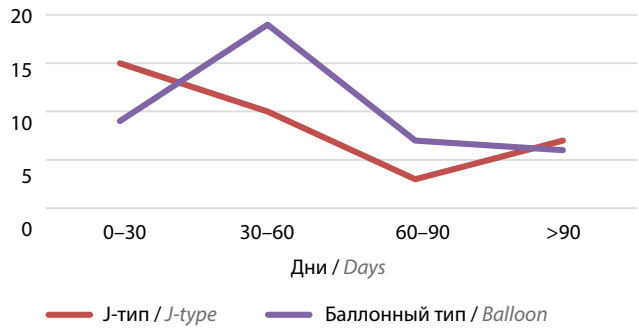



**Рис. 4.** *Период наступления пиелонефрита для разных типов нефростомических дренажей*
**Fig. 4.** *Pyelonephritis time line for different types of nephrostomy tubes*

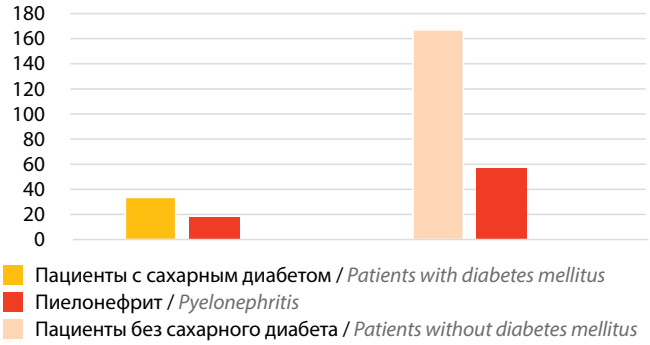



**Рис. 5.** *Частота пиелонефрита среди обращений пациентов с сахарным диабетом и без него*
**Fig. 5.** *Pyelonephritis among the patients with and without diabetes mellitus*

**Тип НД и период наступления осложнений.** За период наблюдения отмечено 46 внеплановых обращений по поводу дислокации дренажа: 27 случаев у пациентов с НД баллонного типа и 19 случаев у пациентов с НД J-типа На рис. 2 видно, что дислокация в обеих группах остается на стабильном уровне в течение периода 3 мес.

В связи с нарушением функции нефростомы обратились 80 пациентов. На рис. 3 видно, что нарушение функции обоих видов дренажей чаще всего случается в первые 2 мес.

Пиелонефрит явился причиной обращения 75 пациентов. У значительной доли пациентов с НД баллонного типа развивались осложнения в период от 30 до 60 дней после установления дренажа (рис. 4).

**Сахарный диабет.** В 34 случаях обращений было отмечено наличие сахарного диабета у пациентов. Доля заболевших пиелонефритом среди пациентов с сахарным диабетом превышала 50 % (18 из 34 случаев), в то время как среди больных без диабета она составила около 34 % (57 из 167 случаев) (рис. 5). Обнаружена прямая зависимость между частотой обращений по поводу пиелонефрита и наличием у пациента сахарного диабета ($p$ <0,05).

## Обсуждение

Общепринятый срок замены НД составляет 90 дней. Однако результаты исследований показали, что в назначенный срок обращаются около трети пациентов, большая часть пациентов вынуждены обращаться раньше в связи с развившимися осложнениями [6].

J.L. McDevitt и соавт. подсчитали, что плановая замена дренажа имеет значительно меньшую цену, чем замена по причине осложнения. Авторы сделали предположение, что сокращение общепринятого срока с 90 до 60 дней окажется экономически выгодным. Также нельзя сбрасывать со счетов фактор комплаентности пациента. При сохранной функции больной может не обращаться за сменой дренажа дольше, чем рекомендовано [6]. Последний факт и побудил нас проводить оценку осложнений у тех, кто не осуществлял смену дренажа более 90 дней.

**Дислокация нефростомы.** Дислокация НД, по данным литературы, является одной из наиболее частых причин обращения пациента в стационар [6, 7]. Описан случай, когда отхождение нефростомы стало причиной 16 ее замен в течение 17 мес [8].

В нашем исследовании дислокация обусловила 46 обращений пациентов, заняв 3-е место. Возможная причина такой позиции в использовании различных критериев дислокации. Так, под этим термином можно подразумевать смещение дренажа в границах чашечно-лоханочной системы, отсутствие его в нефростомическом ходе и другие варианты нарушения нормального положения. Мы под дислокацией подразумевали нарушение нормального положения дренажа, при котором нет возможности провести проводник в полостную систему почки по имеющейся нефростоме. Ситуации с дислокацией, результатом которой явился пиелонефрит, были отнесены к соответствующей группе. Непосредственными причинами дислокации дренажа чаще всего были непреднамеренная тракция и нарушение кожной фиксации [9]. Доказанный фактор риска дислокации – низкий уровень образованности носителя нефростомы [10].

Также можно предположить, что высокий индекс массы тела и, соответственно, значимая толщина подкожно-жировой клетчатки и меняющееся расстояние от кожи до чашечно-лоханочной системы могли иметь значение в развитии данного осложнения. Это подтверждают данные D. Bayne и соавт., полученные при анализе частоты преждевременного отхождения нефростомического дренажа после перкутанной нефролитотомии [11]. Параметр индекса массы тела мы не оценивали.

В нашем исследовании в группе больных с нефростомой J-типа максимальная частота описываемого осложнения отмечалась в период 30–60 дней после установки, у пациентов с дренажом баллонного типа она планомерно нарастала в течение всего времени наблюдения (см. рис. 2). Несмотря на то что общее число обращений с описываемым осложнением выше в группе пациентов с дренажом баллонного типа, временное распределение оказалось не в пользу дренажей J-типа, поскольку они продемонстрировали меньший период времени до наступления осложнения.

Что касается профилактики данного осложнения, считается, что такие меры как использование самоудерживающихся катетеров и коротких мочеприемников способно снизить частоту дислокаций [10, 12]. Дренаж баллонного типа может быть отнесен к самоудерживающимся, однако достоверного преимущества перед нефростомой J-типа нам продемонстрировать не удалось ($p$ >0,05). Полученная нами частота дислокации согласуется с данными литературы [11].

**Нарушение функции нефростомы.** Нарушение функции дренажа (обструкция) – наиболее частое осложнение, отмеченное в нашем исследовании (в 80 случаях). Однако, по данным E. Alma и соавт., нарушение функции нефростомы по частоте уступает таким осложнениям, как дислокация и пиелонефрит [5]. На расхождение данных, возможно, повлиял тот факт, что случаи сочетания нарушения функции дренажа с пиелонефритом трактовались нами как воспалительное осложнение. За редким исключением обструкция может быть устранена проведением струны-проводника по просвету дренажа либо его деликатным промыванием. Пациентам этой группы не требовалась госпитализация, и после восстановления проходимости нефростомы они могли быть ориентированы на обращение для смены дренажа в плановом порядке.

Наиболее значимой причиной неадекватной функции корректно стоящего дренажа являлась обструкция его внутреннего просвета за счет фибрина и петрификации стенок. В связи с этим логичными выглядят полученные нами данные о более длительном периоде функционирования дренажей большего диаметра. Нам не удалось найти в литературе работ, в которых была бы дана оценка влияния параметров НД на вероятность развития тех или иных осложнений. С учетом распределения сроков нарушения функции разных нефростом НД баллонного типа выглядит предпочтительнее, возможно, за счет более широкого просвета, особенно в дренажах диаметром 14 Fr. При этом важно помнить, что формирование нефростомического тракта большего диаметра определяет риск геморрагических осложнений [10, 12] и при исходно тяжелом состоянии пациента целесообразно первично устанавливать дренаж меньшего диаметра.

**Пиелонефрит.** Средние затраты медицинского учреждения на лечение пациента с нефростомой, имеющего осложнение в виде пиелонефрита, почти в 12 раз превышают таковые при плановой замене дренажа [6]. Инфекционно-воспалительные осложнения, связанные с НД, значимо увеличивают стоимость лечения, отодвигают начало химиотерапии при опухолевых причинах обструкции, а также способствуют селекции полирезистентной мочевой флоры [13]. При этом у онкологических пациентов профилактическое назначение антибактериальных препаратов не способно повлиять на частоту развития бактериурии и пиелонефрита [14, 15]. J.J. Cronan и соавт. оценили развитие инфицирования мочевых путей у пациентов, перенесших пункционную нефростомию. Авторы показали, что в среднем в течение 9 нед исходно стерильная собирательная система демонстрирует наличие бактериурии и/или пиурии [16]. Почти у 20 % онкологических пациентов в течение 3 мес после нефростомии развивается пиелонефрит [17], у 1,3 % – сепсис или септические осложнения [18].

В нашем исследовании оценены 75 случаев пиелонефрита, обусловленного НД. В отличие от пациентов с дислокацией дренажа и нарушением его проходимости все больные с пиелонефритом получали стационарное лечение. Достоверной связи срока осложнения с диаметром и форм-фактором дренажа в нашем исследовании не выявлено ($p$ >0,05). При этом из рис. 4 видно, что пациенты с дренажами J-типа чаще обращались в более ранние сроки.

Нами отдельно оценена связь развития пиелонефрита с наличием у пациента сахарного диабета суммарно в обеих группах (см. рис. 5). Она оказалась статистически достоверной ($p$ <0,05). В отношении сахарного диабета как фактора риска сегодня имеются противоречивые сведения. Так, клинически значимые катетер-ассоциированные осложнения, по одним данным, чаще встречаются у пациентов с сахарным диабетом [19, 20], по другим, такая зависимость не подтверждается [18].

Наше исследование имеет определенные недостатки: оно ретроспективное, отсутствует развернутая характеристика каждого пациента, представленные группы разнородны. Исследование основывалось на анализе случаев обращения в стационар, а не на оценке осложнений у конкретного пациента. Тем не менее полученные данные позволяют сделать предварительные выводы в отношении особенностей использования различных дренажей для паллиативного дренирования верхних мочевых путей.

**Заключение**

Спектр проблем, связанных с наличием постоянного НД, понятен и неоднократно описан в современной литературе, но действенных мер снижения числа осложнений все еще недостаточно. Каждый новый анализ причин и взаимосвязей возникновения осложнений позволяет сделать небольшой шаг в направлении уменьшения частоты их развития.

Паллиативное дренирование верхних мочевых путей у онкологических пациентов не улучшает качество жизни, поэтому вопрос его необходимости остается дискутабельным. Прежде чем установить пациенту нефростому, ношение которой скорее всего окажется пожизненным, следует оценить ситуацию со всех сторон. Во внимание должны быть приняты такие факторы, как степень азотемии и электролитных нарушений, наличие инфекционно-воспалительных осложнений, возможность и характер паллиативного лечения и реальные жизненные перспективы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Урология: Национальное руководство. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с. [Urology: National Guide. Ed.: N.A. Lopatkin. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 608 p. (In Russ.)].
2. Hausegger K.A., Portugaller H.R. Percutaneous nephrostomy and antegrade ureteral stenting: technique-indications-complications. Eur Radiol 2006;16(9):2016–30. DOI: 10.1007/s00330-005-0136-7
3. Docimo S.G., Dewolf W.C. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction: experience at 2 institutions. J Urol 1989;142(2 Pt 1):277–9. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38729-3
4. Feng M.I., Bellman G.C., Shapiro C.E. Management of ureteral obstruction secondary to pelvic malignancies. J Endourol 1999;13(7):521–4. DOI: 10.1089/end.1999.13.521
5. Alma E., Ercil H., Vuruskan E. et al. Long-term follow-up results and complications in cancer patients with persistent nephrostomy due to malignant ureteral obstruction. Support Care Cancer 2020;28(11):5581–8. DOI: 10.1007/s00520-020-05662-z
6. McDevitt J.L., Acosta-Torres S., Zhang N. et al. Long-term percutaneous nephrostomy management of malignant urinary obstruction: estimation of optimal exchange frequency and estimation of the financial impact of patient compliance. J Vasc Interv Radiol 2017;28(7):1036–42.e8. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.02.031
7. Plesinac-Karapandzic V., Masulovic D., Markovic B. et al. Percutaneous nephrostomy in the management of advanced and terminal-stage gynecologic malignancies: outcome and complications. Eur J Gynaecol Oncol 2010;31(6):645–50.
8. Ching K.C., Shlansky-Goldberg R.D., Trerotola S.O. A durable percutaneous U-tube nephrostomy for management of a recurrently displaced locking loop catheter. J Vasc Interv Radiol 2017;28(3):475–7. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.10.025
9. Wah T.M., Weston M.J., Irving H.C. Percutaneous nephrostomy insertion: outcome data from a prospective multi-operator study at a UK training centre. Clin Radiol 2004;59(3):255–61. DOI: 10.1016/j.crad.2003.10.021
10. Misra S., Coker C., Richenberg J. Percutaneous nephrostomy for ureteric obstruction due to advanced pelvic malignancy: have we got the balance right? Int Urol Nephrol 2013;45(3):627–32. DOI: 10.1007/s11255-013-0458-3
11. Bayne D., Taylor E.R., Hampson L. et al. Determinants of nephrostomy tube dislodgment after percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2015;29(3):289–92. DOI: 10.1089/end.2014.0387
12. Mishra S., Sharma R., Garg C. et al. Prospective comparative study of miniperc and standard PNL for treatment of 1 to 2 cm size renal stone. BJU Int 2011;108(6):896–9; discussion 899–900. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09936.x
13. Szvalb A.D., El Haddad H., Rolston K.V. et al. Risk factors for recurrent percutaneous nephrostomy catheter-related infections. Infection 2019;47(2):239–45. DOI: 10.1007/s15010-018-1245-y
14. Cronan J.J., Horn D.L., Marcello A. et al. Antibiotics and nephrostomy tube care: preliminary observations. Part II. Bacteremia. Radiology 1989;172(3 Pt 2): 1043–5. DOI: 10.1148/172.3.1043
15. Ryan J.M., Ryan B.M., Smith T.P. Antibiotic prophylaxis in interventional radiology. J Vasc Interv Radiol 2004;15(6):547–56. DOI: 10.1097/01.rvi.000024942.58200.5e
16. Cronan J.J., Marcello A., Horn D.L. et al. Antibiotics and nephrostomy tube care: preliminary observations. Part I. Bacteriuria. Radiology 1989;172(3 Pt 2):1041–2. DOI: 10.1148/172.3.1041
17. Bahu R., Chaftari A.M., Hachem R.Y. et al. Nephrostomy tube related pyelonephritis in patients with cancer: epidemiology, infection rate and risk factors. J Urol 2013;189(1):130–5. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.094
18. Farrell T.A., Hicks M.E. A review of radiologically guided percutaneous nephrostomies in 303 patients. J Vasc Interv Radiol 1997;8(5):769–74. DOI: 10.1016/s1051-0443(97)70658-4
19. Maki D.G., Tambyah P.A. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. Emerg Infect Dis 2001;7(2):342–7. DOI: 10.3201/eid0702.010240
20. Platt R., Polk B.F., Murdock B., Rosner B. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. Am J Epidemiol 1986;124(6):977–85. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114487

**Вклад авторов**
И.Э. Мамаев: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
И.А. Жестков: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
К.И. Глинин: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
С.В. Котов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.
**Authors' contributions**
I.E. Mamaev: developing the research design, article writing;
I.A. Zhestkov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
K.I. Glinin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
S.V. Kotov: developing the research design, analysis of the obtained data.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
И.Э. Мамаев / I.E. Mamaev: https://orcid.org/0000-0002-5755-5950
К.И. Глинин / K.I. Glinin: https://orcid.org/0000-0002-1989-3254

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы».
**Compliance with patient rights and principles of bioethics**
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Clinical Hospital named after V.M. Buyanov, Moscow Healthcare Department.

**Статья поступила:** 20.10.2021. **Принята к публикации:** 30.05.2022.
**Article submitted:** 20.10.2021. **Accepted for publication:** 30.05.2022.

DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-171-181

CC BY 4.0

# Эффективность новых ингибиторов андрогенной оси в лечении гормоночувствительного рака предстательной железы у пациентов с висцеральными метастазами: систематический обзор и метаанализ

**Я.Г. Муразов[1], Д.Г. Прохоров[2], Ю.С. Тареев[3], Р.В. Смирнов[4]**

*[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;*
*[2]ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;*
*[3]ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;*
*[4]БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница»; Россия, 160002 Вологда, ул. Лечебная, 17*

**Контакты:** Ярослав Геннадьевич Муразов *yaroslav84@yandex.ru*

**Введение.** Наличие висцеральных метастазов (ВМ) является значимым неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на общую выживаемость пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ). Возможности лекарственного лечения мГЧРПЖ за последние годы значительно расширились благодаря появлению новой антиандрогенной терапии (НААТ).

**Цель исследования** – оценить, влияет ли исходное наличие или отсутствие ВМ на риск смерти пациентов с мГЧРПЖ, получающих НААТ в комбинации с андрогендепривационной терапией (АДТ), в сравнении со стандартной терапией (АДТ ± антиандроген 1-го поколения).

**Стратегия поиска.** Поиск исследований выполняли в базах данных PubMed и Google Scholar. Последний поиск проводили 21 января 2022 г.

**Критерии отбора.** В систематический обзор включали рандомизированные клинические исследования с параллельным дизайном, в которых участвовали пациенты с мГЧРПЖ и в которых отдельно выделяли подгруппы больных с ВМ и без них. В качестве интервенционного воздействия были выбраны следующие лекарственные препараты: абиратерона ацетат, апалутамид, энзалутамид, даролутамид. Препараты применяли на фоне продолжающейся АДТ. Исследования должны были включать в качестве конечной точки оценку общей выживаемости.

**Анализ данных.** Для метаанализа отношений рисков (ОР) был применен метод обратной дисперсии. При анализе ОР использовали модель фиксированного эффекта.

**Результаты.** В анализ было включено 3 рандомизированных клинических исследования, насчитывающих 3376 пациентов, из них с ВМ суммарно 485 (14,4 %) больных. При сравнении с АДТ риск смерти больных с ВМ, получавших НААТ + АДТ (ОР 0,69; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,89; $n$ = 485; $p$ = 0,004), был сопоставим с риском смерти пациентов без ВМ (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,59–0,75; $n$ = 2461; $p$ <0,00001). Различие эффектов в подгруппах с ВМ и без них было статистически незначимо ($\chi^2$ = 0,05; df = 1; $p$ = 0,82; $I^2$ = 0 %). В соответствии с результатами рандомизированных клинических исследований порядок препаратов, увеличивающих общую выживаемость пациентов с мГЧРПЖ и ВМ, от наиболее до наименее эффективного выглядит следующим образом: абиратерона ацетат (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,41–0,82), апалутамид (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,47–1,23), энзалутамид (ОР 1,05; 95 % ДИ 0,54–2,04). У пациентов без ВМ наибольшей эффективностью в отношении общей выживаемости обладает энзалутамид (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,47–0,82), далее следуют апалутамид (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,52–0,81) и абиратерона ацетат (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,58–0,82).

**Заключение.** Пациенты с мГЧРПЖ получают пользу от комбинации НААТ с АДТ независимо от наличия или отсутствия ВМ (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,60–0,75; $n$ = 2946; $p$ <0,00001). Абиратерона ацетат обладает наибольшими преимуществами в снижении риска смерти в подгруппе больных с ВМ.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, висцеральные метастазы, абиратерона ацетат, апалутамид, энзалутамид, даролутамид

**Для цитирования:** Муразов Я.Г., Прохоров Д.Г., Тареев Ю.С., Смирнов Р.В. Эффективность новых ингибиторов андрогенной оси в лечении гормоночувствительного рака предстательной железы у пациентов с висцеральными метастазами: систематический обзор и метаанализ. Онкоурология 2022;18(2):171–81. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-171-181

# Efficacy of novel androgen axis inhibitors for the treatment of hormone-sensitive prostate cancer in patients with visceral metastases: a systematic review and meta-analysis

***Ia.G. Murazov[1], D.G. Prokhorov[2], Yu.S. Tareev[3], R.V. Smirnov[4]***

*[1]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;*
*[2]A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;*
*[3]Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;*
*[4]Vologda Regional Clinical Hospital; 17 Lechebnaya St., Vologda 160002, Russia*

**Contacts:** Iaroslav Gennad'evich Murazov *yaroslav84@yandex.ru*

**Background.** The presence of visceral metastases (VM) is a significant adverse prognostic factor affecting the overall survival of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Recently, new drugs, such as novel antiandrogen therapies (NAT), have been introduced, expanding the options for the treatment of mHSPC.
**Aim.** To assess whether presence or absence of VM at baseline affects risk of death in patients with mHSPC receiving NAT therapy in combination with androgen deprivation therapy (ADT) compared with standard therapy (ADT ± 1st generation antiandrogen).
**Search strategy.** Bibliographic databases PubMed and Google Scholar were searched from inception through January 21, 2022.
**Selection criteria.** Eligible studies were randomized clinical trials with parallel design in patients with mHSPC. Subgroups of patients with or without VM at baseline were required. The following drugs were chosen as interventional agents: abiraterone acetate, apalutamide, enzalutamide, darolutamide. All in addition to ADT. The main outcome was overall survival.
**Data analysis.** We applied the inverse variance technique for the meta-analysis of hazard ratios (HR). In HR analysis we adopted a fixed-effect model.
**Results.** The analysis included three randomized clinical trials with 3376 patients, of which a total of 485 (14.4 %) patients had VM. Compared with ADT, the risk of death in patients with VM treated with NAT + ADT (HR 0.69; 95 % confidence interval (CI) 0.53–0.89; $n = 485$; $p = 0.004$) was similar to the risk of death in patients without VM (HR 0.66; 95 % CI 0.59–0.75; $n = 2461$; $p < 0.00001$). The test for subgroup differences suggests that there is no statistically significant subgroup effect ($\chi^2 = 0{,}05$; df = 1; $p = 0{,}82$; $I^2 = 0$ %). Ordered from the most to the least effective, treatments with improved overall survival in patients with VM when added to ADT included abiraterone acetate (HR 0.58; 95 % CI 0.41–0.82), apalutamide (HR 0.76; 95 % CI 0.47–1.23), enzalutamide (HR 1.05; 95 % CI 0.54–2.04). In patients without VM, the drugs are in the following order: enzalutamide (HR 0.62; 95 % CI 0.47–0.82), apalutamide (HR 0.65; 95 % CI 0.52–0.81), abiraterone acetate (HR 0.69; 95 % CI 0.58–0.82).
**Conclusion.** Patients with mHSPC benefit from the combination of NAT with ADT, regardless of the presence or absence of VM (HR 0.67; 95 % CI 0.60–0.75; $n = 2946$; $p < 0{,}00001$). Abiraterone acetate has the greatest advantages in reducing the risk of death in patients with VM.

**Keywords:** prostate cancer, visceral metastases, abiraterone acetate, apalutamide, enzalutamide, darolutamide

**For citation:** Murazov Ia.G., Prokhorov D.G., Tareev Yu.S., Smirnov R.V. Efficacy of novel androgen axis inhibitors for the treatment of hormone-sensitive prostate cancer in patients with visceral metastases: a systematic review and meta-analysis. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):171–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-171-181

## Введение

Висцеральные метастазы (ВМ) у больных раком предстательной железы (РПЖ) встречаются нечасто. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention), с 2003 по 2017 г. доля пациентов с метастатическим РПЖ выросла с 4 до 8 % [1]. Для сравнения: при анализе аутопсийного материала, проведенном с 1967 по 1995 г. и включившем более 1500 пациентов с клинически значимым или индолентным РПЖ, метастазы в печени были выявлены у 25 % больных, в легком – у 46 % [2]. Доля мужчин с метастатическим гормоночувствительным

РПЖ (мГЧРПЖ) и ВМ, участвующих в клинических исследованиях, составляет 3–19 %. Наиболее часто поражаются печень и легкие [3].

В историческом плане стандартным подходом к лечению мГЧРПЖ (включая популяцию больных с ВМ) была андрогендепривационная терапия (АДТ), достигаемая путем хирургической или медикаментозной кастрации. В последние годы подходы к лекарственной терапии данной группы пациентов значительно расширились. С 2015 г. добавление доцетаксела к АДТ стало «золотым стандартом» лечения мГЧРПЖ с большим объемом метастатического поражения [4]. Существенным прогрессом стали изучение и внедрение в клиническую практику новых ингибиторов андрогенной оси регуляции (новой антиандрогенной терапии (НААТ): абиратерона ацетата, энзалутамида, апалутамида, даролутамида) в комбинации с АДТ на гормоночувствительном этапе метастатической болезни [5, 6]. Эти препараты вошли в рутинную практику для лечения кастрационно-резистентных форм РПЖ [7, 8]. Активно изучаются применение химиогормональных триплетов и их потенциальная польза для пациентов с мГЧРПЖ [9].

У пациентов с распространенной формой заболевания наличие висцеральных очагов является неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на общую выживаемость (ОВ). Из-за низкой частоты встречаемости ВМ в общей популяции специальные клинические исследования на данной категории пациентов проводятся крайне редко, а доля этих больных в проводимых клинических исследованиях низкая. С расширением доступности арсенала новых лекарственных препаратов для лечения мГЧРПЖ выбор терапии должен осуществляться на основании прогностических и предиктивных факторов, включая наличие ВМ. Тем не менее среди специалистов до сих пор отсутствует консенсус относительно выбора прогностической классификации пациентов с мГЧРПЖ в рутинной клинической практике [10].

**Цель исследования** – оценка исходного влияния наличия или отсутствия ВМ на риск смерти пациентов с мГЧРПЖ, получающих НААТ в комбинации с АДТ, в сравнении со стандартной терапией (АДТ ± антиандроген 1-го поколения).

## Материалы и методы

Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis guidelines) [11].

**Поиск публикаций и отбор исследований.** Поиск исследований выполняли в базах данных PubMed и Google Scholar. Он включал использование поисковых запросов, ключевых слов (в том числе MeSH) и логических операторов.

Ключевые слова для поиска в базе данных PubMed: (((((((((prostate cancer) AND (hormone-sensitive)) OR (castration-sensitive)) NOT (resistant)) AND (abiraterone)) OR (enzalutamide)) OR (apalutamide)) OR (darolutamide)) AND (randomized).

Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: (randomized) AND (hormone-sensitive prostate cancer OR castration-sensitive prostate cancer) – resistant AND (abiraterone OR enzalutamide OR apalutamide OR darolutamide). Последний поиск выполняли 21 января 2022 г.

**Критерии включения/исключения.** Для поиска исследований использовали модель PICO (the Population, Intervention, Comparator, and Study Eligibility criteria). В систематический обзор включали рандомизированные клинические исследования (РКИ) с параллельным дизайном, в которых участвовали пациенты с мГЧРПЖ и в которых отдельно выделяли подгруппы больных с ВМ и без них (P – population). В качестве интервенционного воздействия были выбраны следующие лекарственные препараты: апалутамид (Erleada®; Janssen Biotech, Inc.), энзалутамид (Xtandi®; Astellas Pharma, Inc. и Pfizer, Inc.), даролутамид (Nubeqa®; Orion Corporation и Bayer HealthCare) и абиратерона ацетат (Zytiga®; Janssen Biotech, Inc.) в комбинации с преднизолоном (I – intervention). Данные препараты применяли на фоне продолжающейся АДТ. АДТ включала хирургическую кастрацию или агонисты/антагонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. В качестве терапии сравнения рассматривалась стандартная АДТ или комбинация АДТ с антиандрогенами 1-го поколения – максимальная андрогенная блокада (C – comparator). Исследования должны были включать в качестве конечной точки оценку ОВ и отношений рисков (ОР) (O – outcome).

Согласно поставленной цели поиска в исследование не включали абстракты, клинические случаи, систематические обзоры, книги, письма в редакцию и комментарии редакции, мнения экспертов, газетные статьи, нерандомизированные исследования, исследования по качеству жизни, фармакокинетические исследования, фармакоэкономические исследования, исследования токсичности. Английский язык был установлен в качестве языкового ограничения.

**Оценка риска систематической ошибки.** Оценку риска систематической ошибки индивидуальных исследований, включенных в систематический обзор, проводили 2 соавтора с помощью опросника кокрановского сотрудничества для оценки риска систематических ошибок (смещений) (The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias). Общий риск систематической ошибки оценивали по 6 доменам: методу рандомизации (random sequence generation); сокрытию рандомизационной последовательности (allocation concealment); «ослеплению» пациентов и медицинского персонала (blinding of patients and personnel); «ослеплению» лиц,

оценивающих эффект вмешательства (blinding of outcome assessment); пропускам данных об исходах (incomplete outcome data) и представление результатов исследования (selective reporting) [12, 13]. Возникшие разногласия решали путем переговоров.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку данных выполняли в программе Review Manager (RevMan), версии 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020). Интегральные показатели ОВ выражали в виде ОР и границ его 95 % доверительного интервала (ДИ). Метаанализ проводили с использованием модели фиксированного эффекта с применением метода обратной дисперсии. Результаты метаанализа представляли в виде блобограммы (forest plot). Оценку статистической гетерогенности выполняли с использованием кокрановского Q-теста, имеющего $\chi^2$-распределение, а также индекса гетерогенности $I^2$.

## Результаты

**Результаты поиска.** При первичном отборе с использованием вышеописанных поисковых запросов было найдено 405 публикаций в базе данных PubMed и 402 публикации в базе данных Google Scholar. Из 807 публикаций 12 дублировались. После анализа заголовков и их аннотаций непосредственно поставленной цели соответствовали 110 публикаций. Полнотекстовые версии были доступны для 82 публикаций. Оценка полнотекстовых версий привела к исключению 76 публикаций по причине отсутствия требуемых данных. Таким образом, из первоначально идентифицированных результатов поиска сводные количественные данные 3 РКИ и 6 статей были обработаны с помощью статистического анализа. Алгоритм отбора публикаций представлен на рис. 1.

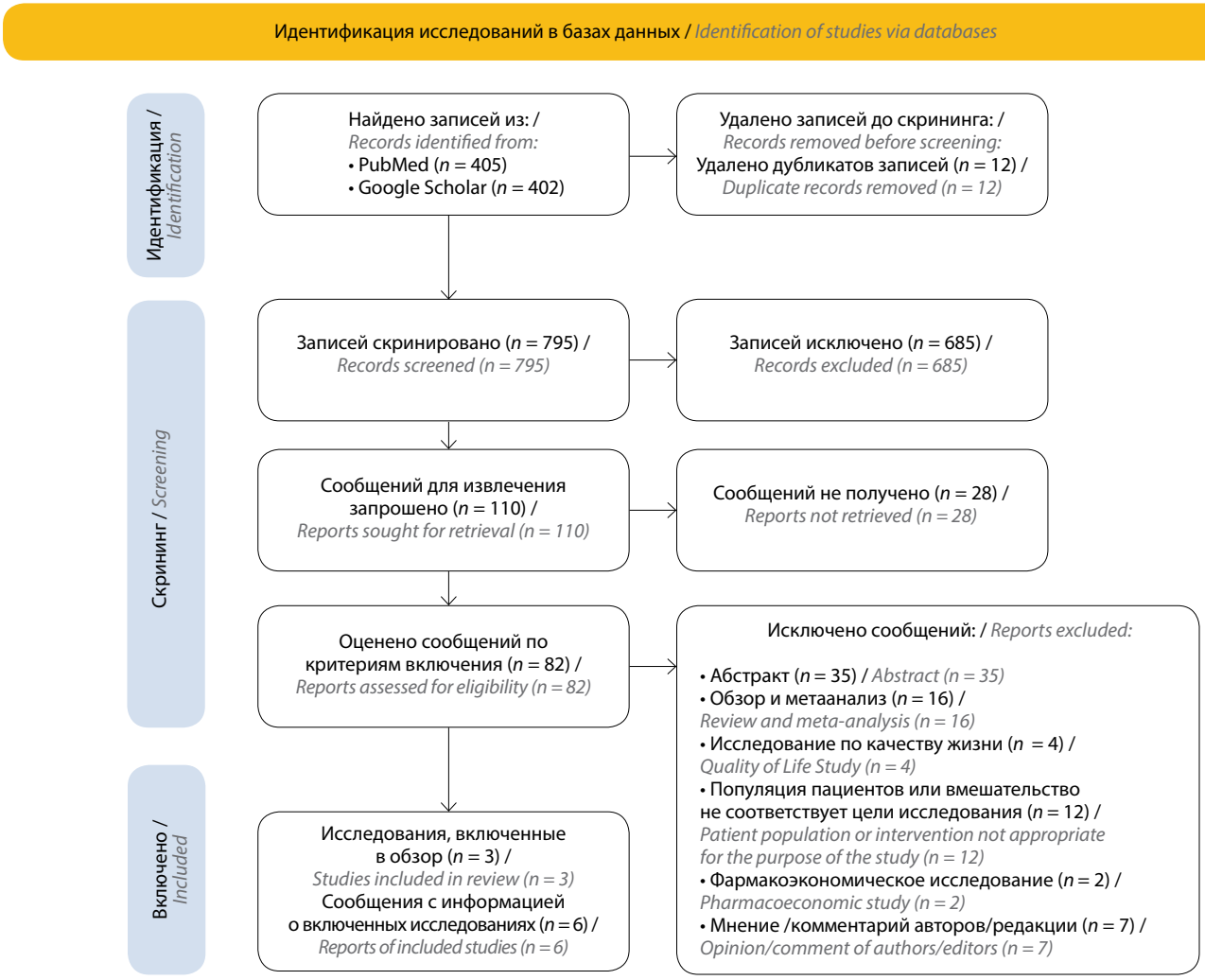



**Рис. 1.** *Блок-схема PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis guidelines) идентификации исследований, скрининга, соответствия целям поиска и исключения*

**Fig. 1.** *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis guidelines) flow diagram of trial identification, screening, eligibility and inclusion*

**Характеристика включенных РКИ.** Все 3 исследования, включенные в анализ, были многоцентровыми РКИ фазы III, результаты которых опубликованы в период с 2019 по 2021 г. В общей сложности в них были включены 3376 пациентов, из них с ВМ суммарно 485 (14,4 %) больных. Период наблюдения составил от 34 мес в исследовании ENZAMET до 51,8 мес в исследовании LATITUDE. Основными критериями включения в эти РКИ были наличие диагностированной аденокарциномы предстательной железы с метастазами, подтвержденными данными радиологических методов обследования, а также удовлетворительный функциональный статус пациентов.

В исследованиях TITAN и ENZAMET допускалось проведение предшествующей химиотерапии (ХТ) доцетакселом. В исследовании LATITUDE условием включения в протокол было наличие как минимум 2 факторов высокого риска (см. таблицу). В исследовании LATITUDE отдельно выделялись подгруппы больных

*Характеристика рандомизированных клинических исследований, включенных в анализ*
*Characteristics of included randomized clinical trials*

| **Рандомизированное клиническое исследование, источник** Randomized clinical trial, reference | **Критерии включения** Inclusion criteria | **Группы сравнения** Comparison groups | **Число пациентов с ВМ** Number of patients with VM | **Первичные конечные точки** Co-primary endpoints | **Медиана периода наблюдения, мес** Median follow up, months |
|---|---|---|---|---|---|
| LATITUDE [14] | • Впервые диагностированная аденокарцинома предстательной железы с отдаленными метастазами без нейроэндокринного или мелкоклеточного компонентов<br>• АДТ <3 мес без прогрессирования заболевания<br>• ≥2 прогностических факторов высокого риска*<br>• Статус по шкале ECOG 0–2<br>• Отсутствие предшествующей ХТ<br>• Допускалась предыдущая гормональная терапия при наличии метастазов в течение последних 3 мес, или 1 курс паллиативной лучевой терапии, или хирургическое вмешательство по поводу симптомов метастатической болезни<br>• Newly diagnosed prostate adenocarcinoma with metastasis, without neuroendocrine or small-cell component<br>• ADT <3 months without disease progression<br>• Number of high-risk prognostic factors ≥2*<br>• ECOG 0–2<br>• No previous CT<br>• Previous hormone therapy in metastatic setting within the past 3 months or 1 cycle of radiotherapy or surgical intervention for symptoms of metastatic disease | Абиратерона ацетат + АДТ *vs* плацебо + АДТ 1:1<br>Abiraterone acetate + ADT *vs* placebo + ADT 1:1 | Экспериментальная группа: 114 (19,1 %) из 597<br>Контрольная группа: 114 (18,9 %) из 602<br>Experimental group: 114 (19.1 %) out of 597<br>Control group: 114 (18.9 %) out of 602 | ОВ, ВБП<br>OS, PFS | 51,8 |
| TITAN [15] | • Аденокарцинома предстательной железы с отдаленными метастазами**<br>• АДТ ≤ 6 мес и 1 цикл лучевой терапии или хирургического вмешательства, завершенные до рандомизации<br>• Статус по шкале ECOG 0–1<br>• Предшествующая ХТ ≤6 циклов, завершенная ≤2 мес до рандомизации, без прогрессирования заболевания<br>• Prostate adenocarcinoma with distant metastasis**<br>• ADT ≤6 months and 1 cycle of radiotherapy or surgery completed prior to randomization<br>• ECOG 0–1<br>• Previous CT ≤6 cycles ≤2 prior to randomization without disease progression | Апалутамид + АДТ *vs* плацебо + АДТ 1:1<br>Apalutamide + ADT *vs* placebo + ADT 1:1 | Экспериментальная группа: 56 (10,7 %) из 525<br>Контрольная группа: 72 (13,7 %) из 527<br>Experimental group: 56 (10.7 %) out of 525<br>Control group: 72 (13.7 %) out of 527 | ВБП, ОВ<br>PFS, OS | 44 |

*Окончание таблицы*
*End of table*

| Рандомизированное клиническое исследование, источник<br>Randomized clinical trial, reference | Критерии включения<br>Inclusion criteria | Группы сравнения<br>Comparison groups | Число пациентов с ВМ<br>Number of patients with VM | Первичные конечные точки<br>Co-primary endpoints | Медиана периода наблюдения, мес<br>Median follow up, months |
|---|---|---|---|---|---|
| ENZAMET [16] | • Аденокарцинома предстательной железы с метастазами<br>• Предшествующая АДТ в течение последних 3 мес до рандомизации<br>• Статус по шкале ECOG 0–2<br>• Предшествующая ХТ ≤2 циклов без прогрессирования заболевания<br>• Prostate adenocarcinoma with metastasis<br>• Prior ADT within the last 3 months prior to randomization<br>• ECOG 0–2<br>• Prior CT ≤2 cycles without disease progression | Энзалутамид + АДТ *vs* антиандроген (бикалутамид, нилутамид, флутамид) + АДТ<br>1:1<br>Enzalutamide + ADT *vs* antiandrogen (bicalutamide, nilutamide, flutamide) + ADT<br>1:1 | Экспериментальная группа: 62 (11,0 %) из 563<br>Контрольная группа: 67 (11,9 %) из 562<br>Experimental group: 62 (11.0 %) out of 563<br>Control group: 67 (11.9 %) out of 562 | ОВ<br>OS | 34 |

**Факторы высокого риска в рандомизированном клиническом исследовании LATITUDE: сумма баллов по шкале Глисона ≥8, наличие ≥3 метастазов в костях и наличие измеряемых висцеральных очагов (исключая лимфатические узлы) по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.*
***Как минимум один очаг в костях при наличии или отсутствии висцеральных очагов или поражения лимфатических узлов.*
***Примечание.** АДТ – андрогендепривационная терапия; ХТ – химиотерапия; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования.*
**High risk factors in randomized clinical trials LATITUDE: Gleason score ≥8, presence of ≥3 bone metastases and presence of measurable visceral lesions (excluding lymph nodes) on computed tomography or magnetic resonance imaging.*
***At least one bone lesion with or without visceral lesions or lymph node involvement.*
***Note.** ADT – androgen deprivation therapy; CT – chemotherapy; OS – overall survival; PFS – progression-free survival.*

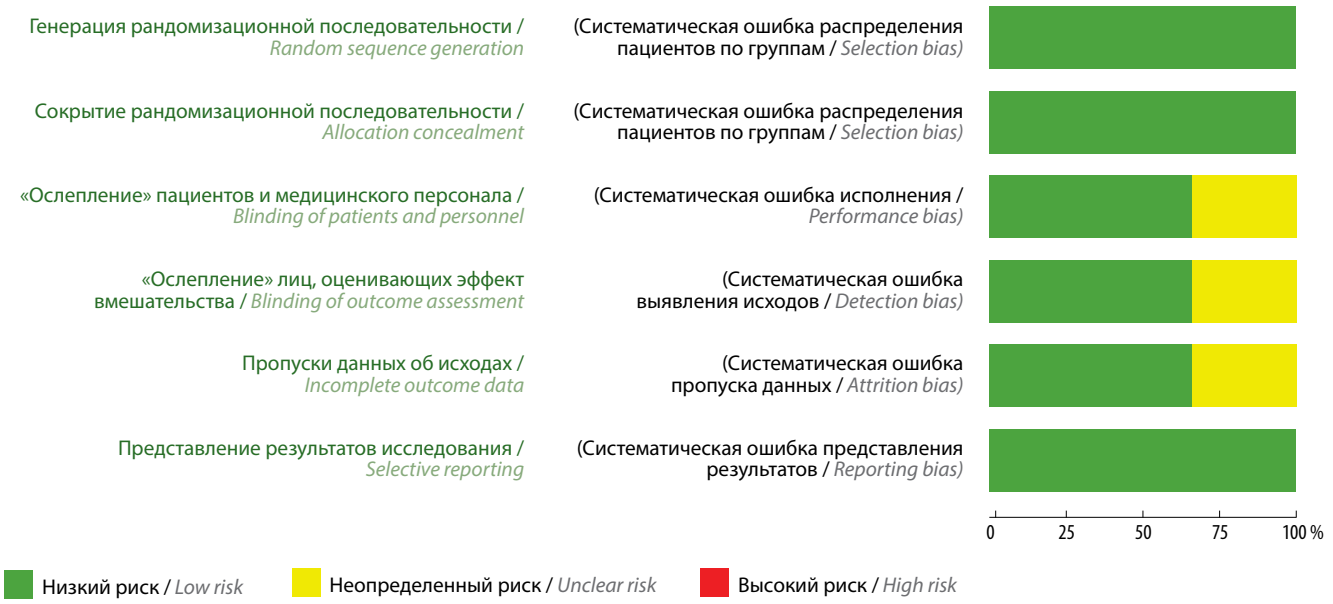



**Рис. 2.** *Оценка рисков систематической ошибки включенных рандомизированных клинических исследований. Представлены суждения авторов о каждом элементе риска систематической ошибки в процентах по всем включенным рандомизированным клиническим исследованиям*
**Fig. 2.** *Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies*

с метастазами в легком (по 12 % в экспериментальной и контрольной группах) и печени (по 5 % в экспериментальной и контрольной группах), а также пациенты с другими ВМ (3 % в экспериментальной группе и 2 % в контрольной).

**Лечение и оценка исходов.** Исследуемые препараты назначались перорально. Абиратерона ацетат в дозе 1000 мг/сут назначался в комбинации с глюкокортикоидами, доза апалутамида составила 240 мг/сут, энзалутамида – 160 мг/сут. Следует обратить внимание, что больные контрольной группы в исследовании ENZAMET получали максимальную андрогенную блокаду, т. е. АДТ с добавлением антиандрогена 1-го поколения, а в исследованиях LATITUDE и TITAN – только АДТ. ОВ определялась как время с момента рандомизации до гибели пациента от любых причин.

**Оценка рисков систематической ошибки.** Оценка рисков систематической ошибки включенных РКИ проведена в соответствии с опросником, предложенным кокрановским сотрудничеством (рис. 2). Необходимо отметить, что РКИ ENZAMET было открытым. Это могло повлиять на систематическую ошибку исполнения (performance bias) и систематическую ошибку выявления исходов (detection bias). В исследовании TITAN 39 из 1052 пациентов были либо потеряны для последующего наблюдения, либо отказались от дальнейшего сбора данных; это, по мнению авторов, имеет неопределенный риск систематической ошибки пропуска данных (attrition bias) (рис. 3) [17]. Тем не менее оценка

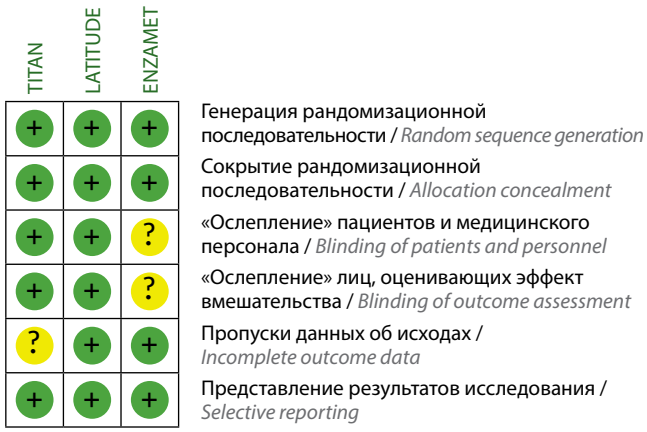



**Рис. 3.** *Сводная оценка риска систематической ошибки. Представлен обзор суждений авторов о каждом элементе риска систематической ошибки для каждого включенного рандомизированного клинического исследования*

**Fig. 3.** *Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study*

включенных РКИ подтвердила, что дизайн исследований, методология их проведения и характеристики пациентов были схожими, что делает имеющиеся результаты подходящими для метаанализа.

**Анализ ОВ.** Проведенный анализ РКИ показал, что риск смерти больных с ВМ, получавших НААТ + АДТ (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,53–0,89; $n = 485$), был сопоставим с риском смерти пациентов без ВМ (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,59–0,75; $n = 2461$) (рис. 4). В обеих подгруппах

| Study or subgroup | log (hazard ratio) | Standard error | AAT Total | ADT Total | Weight, % | Hazard ratio Inverse variance, fixed, 95 % CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Visceral metastases** | | | | | | |
| ENZAMET | 0,0488 | 0,3393 | 62 | 67 | 2,8 | 1,05 (0,54–2,04) |
| TITAN | –0,2744 | 0,2452 | 56 | 56 | 5,3 | 0,76 (0,47–1,23) |
| LATITUDE | –0,5447 | 0,177 | 114 | 114 | 10,2 | 0,58 (0,41–0,82) |
| **Subtotal (95 % CI)** | | | **232** | **253** | **18,4** | **0,69 (0,53–0,89)** |
| Heterogeneity: $\chi^2 = 2,65$; df = 2 ($p = 0,27$); $I^2 = 24$ % | | | | | | |
| Test for overall effect: z = 2,85 ($p = 0,004$) | | | | | | |
| **No visceral metastases** | | | | | | |
| ENZAMET | –0,3711 | 0,0886 | 483 | 488 | 40,9 | 0,69 (0,58–0,82) |
| TITAN | –0,4308 | 0,1139 | 236 | 258 | 24,7 | 0,65 (0,52–0,81) |
| LATITUDE | –0,478 | 0,1413 | 501 | 495 | 16,1 | 0,62 (0,47–0,82) |
| **Subtotal (95 % CI)** | | | **1220** | **1241** | **81,6** | **0,66 (0,59–0,75)** |
| Heterogeneity: $\chi^2 = 0,46$; df = 2 ($p = 0,80$); $I^2 = 0$ % | | | | | | |
| Test for overall effect: z = 6,54 ($p < 0,00001$) | | | | | | |
| **Total (95 % CI)** | | | **1452** | **1494** | **100** | **0,67 (0,60–0,75)** |
| Heterogeneity: $\chi^2 = 3,16$; df = 5 ($p = 0,68$); $I^2 = 0$ % | | | | | | |
| Test for overall effect: z = 7,13 ($p < 0,00001$) | | | | | | |
| Test for subgroup differences: $\chi^2 = 0,05$; df = 1 ($p = 0,82$); $I^2 = 0$ % | | | | | | |

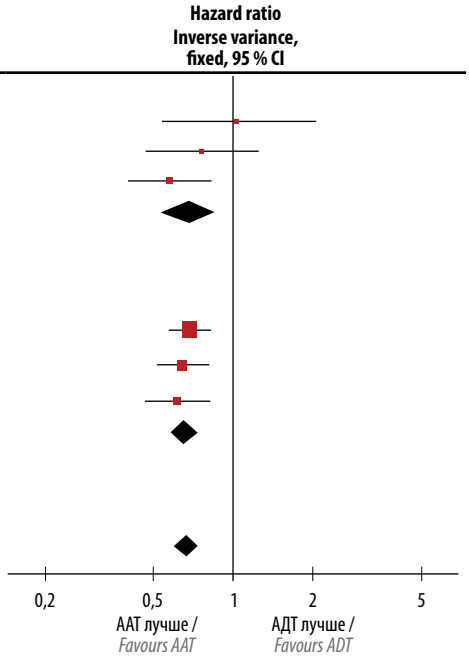



**Рис. 4.** *Модель фиксированного эффекта для сравнения комбинации новой антиандрогенной терапии (НААТ) + андрогендепривационной терапии (АДТ) со стандартной АДТ. ААТ – пациенты, получавшие НААТ + АДТ, ADT – пациенты контрольной группы, получавшие только АДТ (± антиандроген 1-го поколения)*

**Fig. 4.** *Fixed effect model for comparison of novel antiandrogen therapies (NAT) + androgen deprivation therapy (ADT) versus standard ADT. AAT – patients treated with NAT + ADT, ADT – control group treated with ADT only (± 1st generation antiandrogen); CI – confidence interval*

различия с АДТ были статистически значимыми. Не выявлено статистически значимых различий эффектов в подгруппах ($\chi^2 = 0{,}05$; df = 1; $p = 0{,}82$; $I^2 = 0$ %). В соответствии с результатами РКИ порядок препаратов, увеличивающих ОВ пациентов с мГЧРПЖ и ВМ, от наиболее до наименее эффективного выглядит следующим образом: абиратерона ацетат (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,41–0,82), апалутамид (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,47–1,23), энзалутамид (ОР 1,05; 95 % ДИ 0,54–2,04). У пациентов без ВМ наибольшей эффективностью в отношении ОВ обладает энзалутамид (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,47–0,82), далее следуют апалутамид (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,52–0,81) и абиратерона ацетат (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,58–0,82).

**Оценка риска публикационного смещения.** На рис. 5 приведена воронкообразная диаграмма рассеяния (funnel plot). Обращает на себя внимание разброс размера эффектов для пациентов с ВМ в трех РКИ относительно оси центральной тенденции, при этом для пациентов без ВМ размеры эффекта по данным проанализированных РКИ расположены близко и симметрично относительно величины среднего эффекта. Положение точек на диаграмме обусловлено большим числом пациентов без ВМ, включенных в РКИ, и существенно меньшим числом участников с ВМ. Тем не менее сложно говорить о симметричности воронкообразной диаграммы рассеяния при таком малом количестве включенных в анализ исследований.

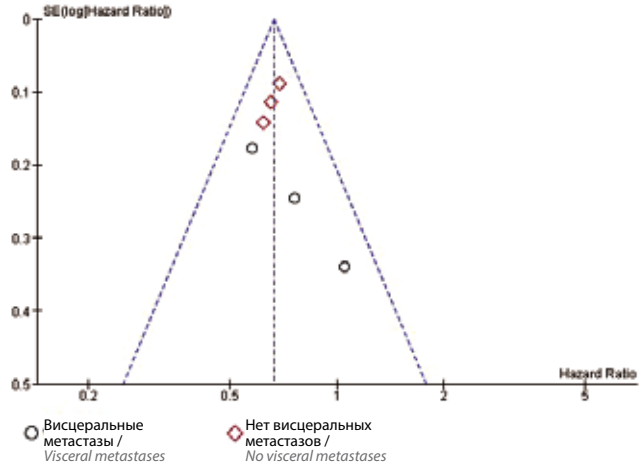



**Рис. 5.** *Риск публикационного смещения (funnel plot) оценки отношения риска смерти для комбинации новой антиандрогенной терапии + андрогендепривационной терапии в сравнении с андрогендепривационной терапией. SE – стандартная ошибка*

**Fig. 5.** *The risk of publication bias (funnel plot) to assess the hazard ratio of death for novel antiandrogen therapies + androgen deprivation therapy versus androgen deprivation therapy. SE – standard error*

## Обсуждение

Известно, что наиболее часто РПЖ метастазирует в кости и регионарные лимфатические узлы. Диссеминация опухоли в печень, легкое и центральную нервную систему наблюдается значительно реже [18]. Локализация ВМ и их количество являются независимыми прогностическими факторами, влияющими на ОВ пациентов с распространенным РПЖ [19].

Анализ индивидуальных исследований, включенных в данный систематический обзор, показал, что не все новые антиандрогенные препараты обладают явными преимуществами перед стандартной АДТ в отношении ОВ у пациентов с мГЧРПЖ и ВМ. Так, для энзалутамида в исследовании ENZAMET ОР составило 1,05 (95 % ДИ 0,54–2,02) [16]. В исследовании TITAN (апалутамид) в подгруппе больных с ВМ ОР составило 0,76 (95 % ДИ 0,47–1,23) [15]. Лишь для абиратерона ацетата в исследовании LATITUDE в подгруппе пациентов с ВМ наблюдались статистически значимые эффекты в отношении ОВ (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,41–0,83) [14]. Это можно объяснить, с одной стороны, тем, что в исследованиях TITAN и ENZAMET часть пациентов получили предшествующую ХТ, с другой стороны, лучший эффект абиратерона ацетата может быть связан с его механизмом действия за счет тотального блокирования синтеза андрогенов путем ингибирования ключевого фермента CYP17 [20]. В исследовании ARCHES в качестве первичной конечной точки оценивалась выживаемость без прогрессирования у пациентов с мГЧРПЖ, получавших энзалутамид и АДТ. Данные по ОВ на момент проведения анализа не опубликованы. У пациентов при наличии только ВМ на старте лечения энзалутамид статистически значимо не влиял на риск прогрессирования заболевания (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,15–1,20) [21]. Позднее A.J. Armstrong и соавт. провели post-hoc-анализ результатов РКИ ARCHES. Авторы проанализировали результаты выживаемости без прогрессирования в зависимости от локализации отдаленных метастазов. Было установлено, что добавление энзалутамида к АДТ статистически значимо увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастазами только в костях (ОР 0,33; 95 % ДИ 0,22–0,49), в костях и лимфатических узлах (ОР 0,31; 95 % ДИ 0,21–0,47), но имеет значительно меньшую эффективность у пациентов с ВМ при наличии или отсутствии метастазов в костях и/или лимфатических узлах (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,51–1,73). Ожидаются данные по ОВ, которая была вторичной конечной точкой в этом исследовании [22].

Проведенный нами метаанализ РКИ, включенных в систематический обзор, показал, что риск смерти больных с ВМ, получавших НААТ + АДТ (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,53–0,89; $n = 485$), сопоставим с риском смерти пациентов без ВМ (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,59–0,75; $n = 2461$). В обеих подгруппах различия с АДТ были статистически значимыми. Различия эффектов в подгруппах были статистически незначимы ($\chi^2 = 0{,}05$; df = 1; $p = 0{,}82$; $I^2 = 0$ %). Полученные данные согласуются с выводами ранее проведенных исследований.

Так, в объединенном анализе РКИ, проведенном G. Roviello и соавт., было продемонстрировано, что добавление НААТ или ХТ доцетакселом к АДТ значимо увеличивает ОВ пациентов с мГЧРПЖ как без ВМ (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,56–0,74; $p$ <0,01), так и с ВМ (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,51–0,91; $p$ <0,01) [23]. Однако, на наш взгляд, объединять в одном анализе ХТ и гормональную терапию не совсем корректно, что подтверждается высоким значением индекса гетерогенности $I^2$ между исследованиями в подгруппе пациентов с ВМ ($\chi^2$ = 5,40; df = 3; $p$ = 0,14; $I^2$ = 44 %) [23].

Наличие ВМ является одним из 3 критериев отнесения пациентов с мГЧРПЖ к группе с большим объемом метастатического поражения (high-volume disease) в исследовании CHAARTED: наличие ВМ или ≥4 метастазов в костях, из которых ≥1 за пределами аксиального скелета. Именно для этой группы больных были выявлены явные преимущества в показателях ОВ при добавлении доцетаксела к АДТ (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,50–0,79; $p$ <0,001) [24]. Для пациентов с небольшим объемом опухолевого поражения (low-volume disease) роль ХТ доцетакселом остается неясной [25]. В исследовании LATITUDE добавление абиратерона ацетата с преднизолоном к АДТ значимо увеличивало ОВ пациентов группы высокого риска (≥2 фактора: сумма баллов по шкале Глисона ≥8, наличие ≥3 метастазов в костях и наличие измеряемых висцеральных очагов, исключая лимфатические узлы), ОР 0,66 (95 % ДИ 0,56–0,78; $p$ <0,0001) [14]. В РКИ LATITUDE были включены по 114 пациентов с ВМ в каждую из групп, из них метастазы в легком имели 51,3 % пациентов, метастазы в печени – 23,2 %, метастазы в других внутренних органах – 7,9 %. По данным post-hoc-анализа LATITUDE, медиана ОВ пациентов с мГЧРПЖ и ВМ, получавших абиратерона ацетат, была сопоставима с медианой ОВ пациентов без ВМ (55 мес против 53 мес). Пациенты с метастазами в легком имели большие преимущества в ОВ от комбинации абиратерона ацетата с АДТ (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,35–1,04; $p$ = 0,0678) по сравнению с пациентами, имевшими метастазы в печени (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,41–1,66; $p$ = 0,5814) [3].

L. Wang и соавт. в сетевом метаанализе, включившем результаты 7 РКИ (7287 пациентов), показали, что в общей популяции больных мГЧРПЖ наибольшие преимущества в показателях ОВ продемонстрировали абиратерона ацетат и апалутамид при низком уровне токсичности этой терапии [26]. В систематическом обзоре с метаанализом V. Di Nunno и соавт., включившем 9 исследований (9987 пациентов), было установлено отсутствие преимуществ апалутамида и энзалутамида в отношении ОВ пациентов с мГЧРПЖ, ранее получавших ХТ доцетакселом (ОР 0,948; 95 % ДИ 0,671–1,338). Кроме этого, авторы утверждают, что пациенты с ВМ и высоким уровнем лактатдегидрогеназы не имеют преимуществ при назначении НААТ [27]. Продолжается исследование ARANOTE, в котором оценивается эффективность добавления еще одного представителя НААТ даролутамида к АДТ у пациентов с мГЧРПЖ [28]. Определенный интерес представляют продолжающиеся исследования химиогормональных триплетов у пациентов с мГЧРПЖ [29, 30].

### Заключение

Включенные в представленный нами анализ релевантные публикации доказывают, что пациенты с мГЧРПЖ получают пользу от комбинации НААТ (абиратерона ацетат, апалутамид, энзалутамид) с АДТ независимо от наличия или отсутствия ВМ (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,60–0,75; $n$ = 2946; $p$ <0,00001). При этом абиратерона ацетат обладает наибольшими преимуществами в снижении риска смерти в подгруппе больных с ВМ; следует учитывать, что абиратерона ацетат не зарегистрирован в России для лечения пациентов с мГЧРПЖ. Из-за низкой частоты встречаемости ВМ в общей популяции пациентов с гормоночувствительным РПЖ требуются проведение дальнейших клинических исследований, обобщение и анализ полученных результатов. Критерии выбора между ХТ и НААТ в качестве первоочередного лечения при наличии ВМ у пациентов с мГЧРПЖ остаются до конца не определенными. В настоящее время выбор лекарственной терапии пациентов с мГЧРПЖ и ВМ должен определяться не только эффективностью, но и профилем безопасности препарата, наличием симптомов болезни, стоимостью лечения, предпочтениями пациента и опытом врача-онколога.

### Ограничения

Проведенное исследование имеет ряд ограничений, многие из которых связаны с дизайном и представленным объемом данных РКИ, на которые авторы опирались при анализе.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel D.A., O'Neil M.E., Richards T.B. et al. Prostate cancer incidence and survival, by stage and race/ethnicity – United States, 2001–2017. Morb Mortal Wkly Rep 2020;69(41):1473–80. DOI: 10.15585/mmwr.mm6941a1
2. Bubendorf L., Schöpfer A., Wagner U. et al. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients. Hum Pathol 2000;31(5):578–83. DOI: 10.1053/hp.2000.6698
3. Baciarello G., Özgüroğlu M., Mundle S. et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-sensitive prostate cancer and visceral metastases over four years of follow-up: a post-hoc exploratory analysis of the LATITUDE study. Eur J Cancer 2022;162:56–64. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.11.026
4. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015;373:737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
5. Condon B., Liskaser G., Thangasamy I.A., Murphy D.G. Chemotherapy, not androgen receptor-targeted therapy should be used upfront for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. CON: Novel oral agents provide an attractive alternative to chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Curr Opin Urol 2020;30(4):620–2. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000694
6. Crawford E.D., Schellhammer P.F., McLeod D.G. et al. Androgen receptor targeted treatments of prostate cancer: 35 years of progress with antiandrogens. J Urol 2018;200(5):956–66. DOI: 10.1016/j.juro.2018.04.083
7. Hird A.E., Magee D.E., Bhindi B. et al. A systematic review and network meta-analysis of novel androgen receptor inhibitors in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 2020;18(5):343–50. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.02.005
8. Rice M.A., Malhotra S.V., Stoyanova T. Second-Generation antiandrogens: from discovery to standard of care in castration resistant prostate cancer. Front Oncol 2019;9:801. DOI: 10.3389/fonc.2019.00801
9. APCCC 2021: "Triplet Therapy" for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, (ADT + Docetaxel + Additional Systemic Therapy). Available at: https://www.urotoday.com/conference-highlights/apccc-2021/133257-apccc-2021-what-is-the-evidence-for-triplet-therapy-adt-docetaxel-additional-systemic-therapy.html (accessed January 27, 2022).
10. Gillessen S., Attard G., Beer T.M. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2019. Eur Urol 2020;77(4):508–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.01.012
11. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
12. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2015(1):9–17. [Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K., Khachatryan G.R. Adaptation and validation of the cochrane questionnarie to assess risks of bias in randomized controlled trials. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical Technologies. Assessment and Choice 2015;(1):9–17. (In Russ.)].
13. Higgins J.P.T., Altman D.G., Gøtzsche P.C. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
14. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(5):686–700. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8
15. Chi K.N., Chowdhury S., Bjartell A. et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. J Clin Oncol 2021;39(20):2294–303. DOI: 10.1200/JCO.20.03488
16. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019;381(2):121–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835
17. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2019;381(1):13–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307
18. Gandaglia G., Abdollah F., Schiffmann J. et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: a population-based analysis. Prostate 2014;74(2):210–6. DOI: 10.1002/pros.22742
19. Cui P.F., Cong X.F., Gao F. et al. Prognostic factors for overall survival in prostate cancer patients with different site-specific visceral metastases: a study of 1358 patients. World J Clin Cases 2020;8(1):54–67. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i1.54
20. Caffo O., Veccia A., Kinspergher S., Maines F. Abiraterone acetate and its use in the treatment of metastatic prostate cancer: a review. Future Oncol 2018;14(5):431–42. DOI: 10.2217/fon-2017-0430
21. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2019;37(32):2974–86. DOI: 10.1200/JCO.19.00799
22. Armstrong A.J., Shore N.D., Szmulewitz R.Z. et al. Efficacy of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by pattern of metastatic spread: ARCHES post hoc analyses. J Urol 2021;205(5):1361–71. DOI: 10.1097/JU.0000000000001568
23. Roviello G., Gatta Michelet M.R., D'Angelo A. et al. Role of novel hormonal therapies in the management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. Clin Transl Oncol 2020;22(7):1033–9. DOI: 10.1007/s12094-019-02228-2
24. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. J Clin Oncol 2018;36(11):1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
25. Cattrini C., Castro E., Lozano R. et al. Current treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Cancers 2019;11(9):1355. DOI: 10.3390/cancers11091355
26. Wang L., Paller C.J., Hong H. et al. Comparison of systemic treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Oncol 2021;7(3):412–20. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.6973
27. Di Nunno V., Santoni M., Mollica V. et al. Systemic treatment for metastatic hormone sensitive prostate cancer: a comprehensive meta-analysis evaluating efficacy and safety in specific sub-groups of patients. Clin Drug Investig 2020;40(3):211–26. DOI: 10.1007/s40261-020-00888-5
28. Bayer. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) *versus* placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). clinicaltrials.gov, 2022.

29. Fizazi K., Galceran J.C., Foulon S. et al. LBA5 A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. Ann Oncol 2021;32:S1299. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2099
30. Thomas C., Baunacke M., Erb H.H.H. et al. Systemic triple therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): ready for prime time or still to be explored? Cancers 2022;14(1):8. DOI: 10.3390/cancers14010008

**Вклад авторов**
Я.Г. Муразов: разработка концепции и дизайна исследования, поиск и анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Д.Г. Прохоров: анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Ю.С. Тареев: анализ полученных данных, редактирование текста рукописи;
Р.В. Смирнов: редактирование текста рукописи, критические замечания.
**Authors' contributions**
Ia.G. Murazov: study design, experimental data collecting, results processing, writing the manuscript;
D.G. Prokhorov: results processing, writing the manuscript;
Yu.S. Tareev: results processing, editing of the manuscript;
R.V. Smirnov: editing of the manuscript, critical revision of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
Я.Г. Муразов / Ia.G. Murazov: https://orcid.org/0000-0002-6573-3112
Д.Г. Прохоров / D.G. Prokhorov: https://orcid.org/0000-0001-5795-337X
Ю.С. Тареев / Yu.S. Tareev: https://orcid.org/0000-0003-3345-0270
Р.В. Смирнов / R.V. Smirnov: https://orcid.org/0000-0002-3728-1796

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 16.02.2022. **Принята к публикации:** 13.05.2022.
**Article submitted:** 16.02.2022. **Accepted for publication:** 13.05.2022.

DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-182-189

CC BY 4.0

# Вирусные инфекции в канцерогенезе в предстательной железе: обзор литературы

**А.А. Камалов[1, 2, 3], Л.М. Михалева[3, 4], В.Б. Матвеев[1, 2, 5], В.К. Карпов[1, 2, 3], Д.А. Охоботов[1, 2], О.А. Османов[1, 3], Э.П. Акопян[3, 4], Б.М. Шапаров[1, 2]**

*[1]Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119192 Москва, Ломоносовский пр-кт, 27, корп. 10;*
*[2]кафедра урологии и андрологии, факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1;*
*[3]ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119415 Москва, ул. Лобачевского, 42;*
*[4]Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3;*
*[5]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24*

**Контакты:** Омар Асланович Османов *omar_osmanov07@mail.ru*

Рак предстательной железы – одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. Вирусные инфекции могут являться факторами риска в канцерогенезе в предстательной железе. На основании обзора литературы можно сделать предположение о патогенетической роли вирусных инфекций в канцерогенезе в предстательной железе. Требуется дальнейшее изучение данной проблемы, решение которой может внести большой вклад в диагностику и профилактику рака предстательной железы.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, вирусная инфекция, полимеразная цепная реакция, онкология, морфология

**Для цитирования:** Камалов А.А., Михалева Л.М., Матвеев В.Б. и др. Вирусные инфекции в канцерогенезе в предстательной железе: обзор литературы. Онкоурология 2022;18(2):182–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-182-189

## Viral infections in prostate carcinogenesis: literature review

***A.A. Kamalov[1, 2, 3], L.M. Mikhaleva[3, 4], V.B. Matveev[1, 2, 5], V.K. Karpov[1, 2, 3], D.A. Okhobotov[1, 2], O.A. Osmanov[1, 3], E.P. Akopyan[3, 4], B.M. Shaparov[1, 2]***

*[1]Medical Research and Education Center, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 10, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119192, Russia;*
*[2]Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;*
*[3]City Clinical Hospital No. 31, Moscow Healthcare Department; 42 Lobachevskogo St., Moscow 119415, Russia;*
*[4]A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery; 3 Tsyrupy St., Moscow 117418, Russia;*
*[5]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia*

**Contacts:** Omar Aslanovich Osmanov *omar_osmanov07@mail.ru*

Prostate cancer is one of the most common malignant diseases in men. Viral infections can be risk factors for prostate carcinogenesis. Based on the literature review, an assumption can be made about the pathogenetic role of viral infections in prostate carcinogenesis. Further study of this problem is required, the solution of which can make a great contribution to the diagnosis and prevention of prostate cancer.

**Keywords:** prostate cancer, viral infection, polymerase chain reaction, oncology, morphology

**For citation:** Kamalov A.A., Mikhaleva L.M., Matveev V.B. et al. Viral infections in prostate carcinogenesis: literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):182–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-182-189

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1276000 новых случаев РПЖ, а 359 тыс. мужчин погибают от этого заболевания. По прогнозам некоторых исследователей, в 2030 г. в мире число заболевших РПЖ составит 2,3 млн, а количество смертельных исходов от него – порядка 740 тыс. [1]. Самые высокие показатели заболеваемости обнаружены в Австралии/Новой Зеландии, Северной Америке, Западной и Северной Европе, Карибском бассейне, самые низкие показатели – в Южной и Центральной Азии, Северной Африке, Юго-Восточной и Восточной Азии [2]. По статистике на 2019 г., в структуре онкологических заболеваний в России среди мужчин РПЖ находился на 2-м месте (15,7 %) после рака легкого (16,3 %). По данным за 2019 г., в России впервые выявлено 45 763 новых случая РПЖ, стандартизованный показатель соответствовал 43,48 на 100 тыс. населения. Абсолютное число умерших от РПЖ в России в 2019 г. составило 13205 [3].

### Факторы риска

Рак предстательной железы довольно редко встречается у мужчин в возрасте до 45 лет. Заболеваемость увеличивается с возрастом, достигая максимальных показателей в группе 65–74 лет, поэтому пожилой возраст является основным фактором риска развития РПЖ [4]. Предполагается, что это связано с тем, что с возрастом накапливаются последствия кумулятивных воздействий экологических факторов с формированием клеточных повреждений, ведущих к неоплазии. К немаловажным факторам в патогенезе РПЖ также относят наследственность, расовую/этническую принадлежность, факторы, связанные с образом жизни (ожирение, употребление алкоголя, табакокурение, особенности питания (употребление большого количества животных жиров), уровень сывороточного тестостерона, профессиональную вредность, работу в ночные смены) [5, 6].

В патогенезе РПЖ также большое значение имеют инфекционные агенты [7]. По данным клинических и эпидемиологических исследований, инфекции могут приводить к хроническому воспалению, которое индуцирует воспалительное микроокружение, способствующее пролиферации злокачественных клеток, ангиогенезу и метастазированию, а также разрушает адаптивные иммунные реакции и изменяет ответ на гормональные и химиотерапевтические агенты [8, 9].

### Роль вируса папилломы человека в канцерогенезе в предстательной железе

В структуре заболеваемости с каждым годом наблюдается рост более чем в 10 раз встречаемости урогенитальной папилломавирусной инфекции. Это объясняется тем, что вирус папилломы человека (ВПЧ) является высококонтагиозной и одной из самых распространенных инфекций, передающихся половым путем, которая выделяется у 13 % населения [10, 11].

Вирусы папилломы человека относятся к подгруппе А семейства паповирусов (*Papoviridae*). Вирионы ВПЧ имеют сферическую форму, диаметр до 55 нм. Капсид с кубическим типом симметрии построен из 72 капсомеров. Геном представлен циклически замкнутой двухнитевой ДНК с молекулярной массой 35 мДа. Изолированная ДНК обладает инфекционными и трансформирующими свойствами. В составе вириона присутствуют 2 слоя структурных белков, обозначаемых буквой Е. Внутренние белки, соединенные с ДНК, являются клеточными гистонами, а капсидные белки – типоспецифическими антигенами.

Различают ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска. Среди высокоонкогенных выделяют 16 типов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 и 82-й. ВПЧ типов высокого риска (онкогенные) могут вызывать рак шейки матки или тяжелые интраэпителиальные поражения (предраковые состояния). Такие потенциально опасные вирусы обнаруживают в 95–100 % случаев преинвазивных и инвазивных форм рака шейки матки. Однако только ВПЧ 2 типов – 16-го и 18-го – ответственны за возникновение более 70 % случаев рака шейки матки.

В изучении канцерогенеза, ассоциированного с ВПЧ, установлено, что наиболее известными являются исследования, посвященные ВПЧ-индуцированному раку шейки матки. При длительной вирусной нагрузке онкогенными штаммами происходит озлокачествление эпителиальных клеток. Под действием экспрессированных вирусных онкогенов *E6* и *E7* возникает инактивация супрессоров опухолевого роста p53 и Rb (белок ретинобластомы). Ввиду изменения нормальных функций данных супрессоров клетка начинает бесконтрольно делиться, что приводит к опухолеобразованию. Супрессия противоопухолевых свойств данных белков зависит от активности вируса: у вирусов с высокой активностью образуемые комплексы E6–p53 и E7–pRb сохраняют стабильность, а инфицированные клетки, как правило, малигнизируются [12].

### Данные научных исследований

В 1990 г. P.J. McNicol и J.G. Dodd впервые идентифицировали ДНК ВПЧ в тканях предстательной железы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [13]. Известно, что ВПЧ-инфекция является одной из причин интрапростатического воспаления, и есть данные, показывающие, что хроническое воспаление участвует в регуляции клеточных событий также при канцерогенезе в предстательной железе [14].

На сегодняшний день актуальная цель многих исследований – оценка потенциальной роли вирусной этиологии РПЖ.

M.I. Dávila-Rodríguez и соавт. в 2016 г. провели исследование с участием 87 пациентов с установленным диагнозом доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и РПЖ, которые подверглись генотипированию ВПЧ с помощью метода INNOLiPA для выявления 28 типов ВПЧ высокого и низкого риска. Распространенность ВПЧ составила 14,9 % (13/87). Инфекция ВПЧ была положительной у 19,4 % (12/62) пациентов с РПЖ и у 4,0 % (1/25) пациентов с ДГПЖ. Среди пациентов с РПЖ наблюдалась более высокая частота инфицирования ВПЧ, чем среди пациентов с ДГПЖ. Авторы пришли к выводу о том, что ВПЧ-инфекция может повышать риск РПЖ [15].

Группа иранских ученых в 2016 г. провела исследование, в котором оценивалась частота различных типов ВПЧ при РПЖ и ДГПЖ в провинции Керман (Иран) с помощью метода ПЦР. Результаты показали, что ДНК ВПЧ обнаружена в 20 % из 200 образцов РПЖ, из них 80 % – с типами ВПЧ высокого риска: 40 % – с 16-м и 18-м типами, 30 % – с 31-м и 33-м типами и 10 % – с 54-м типом. ДНК ВПЧ высокого риска обнаружена только в 2 % образцов ДГПЖ. Результаты данного исследования подтверждают роль ВПЧ-инфекции высокого риска в канцерогенезе в предстательной железе. В частности, ВПЧ 16-го и 18-го типов могут играть важную роль в развитии РПЖ [16].

В том же году L. Huang и соавт. изучали корреляцию инфекций ВПЧ 16-го и 18-го типов с риском РПЖ. Для анализа использовались образцы тканей 75 пациентов с РПЖ и 73 пациентов с ДГПЖ. Для выявления ВПЧ 16-го и 18-го типов в образцах применялись иммуногистохимический анализ и ПЦР в сочетании с анализом обратного дот-блоттинга. С помощью иммуногистохимического анализа были выявлены 16 (21,3 %) случаев ВПЧ 16-го и 18-го типов в группе РПЖ и 7 (9,5 %) наблюдений в группе ДГПЖ. ПЦР в сочетании с анализом обратного дот-блоттинга позволила выявить в группе РПЖ 17 (22,6 %) случаев инфекции ВПЧ 16-го типа и 13 (17,8 %) случаев ВПЧ 18-го типа, в том числе 4 случая ВПЧ 16-го и 18-го типов, что значительно превышает данные в группе ДГПЖ: 6 (8,2 %) наблюдений с инфекцией ВПЧ 16-го типа, 3 (4,1 %) – с ВПЧ 18-го типа и отсутствие положительных результатов ВПЧ 16-го и 18-го типов ($p$ = 0,001). Авторами обнаружено, что риск инфекций ВПЧ 16-го и 18-го типов коррелирует с клинической стадией и оценкой по шкале Глисона РПЖ ($p$ <0,05), но не с возрастом пациента [17].

W.K. Glenn и соавт. провели исследование, в котором выявляли ВПЧ методом ПЦР в биопсийных образцах предстательной железы 52 мужчин с ДГПЖ, у которых через 1–10 лет развился РПЖ. Скрининг на ВПЧ с использованием ПЦР был выполнен в 28 из 52 образцов. Гены ВПЧ *L1* выявлены у 13 пациентов с ДГПЖ и у 8 пациентов с РПЖ. Гены ВПЧ *E7* были идентифицированы в 23 (82 %) случаях с ДГПЖ и в 19 (68 %) – с РПЖ. Одинаковые типы ВПЧ присутствовали у пациентов как с ДГПЖ, так и с РПЖ, выявленным позднее в 9 эпизодах. ВПЧ 16-го типа был определен в 15 и 3 % случаев ДГПЖ и РПЖ, ВПЧ 18-го типа – в 26 и 16 % соответственно. Онкопротеин E7 был положительным в 23 (82 %) из 28 образцов ДГПЖ, но только в 8 (29 %) из 28 образцов РПЖ. Более выраженная экспрессия простатического специфического антигена наблюдалась в 26 (50 %) из 52 образцов РПЖ по сравнению с образцами ДГПЖ у тех же пациентов. Результаты этого исследования подтверждают, что ВПЧ высокоонкогенных типов присутствуют в тканях предстательной железы с доброкачественной гиперплазией до развития ВПЧ-положительного РПЖ у тех же пациентов. Кроме этого, гораздо более выраженная экспрессия онкопротеина E7 в образцах ДГПЖ свидетельствует о том, что онкогенная активность ВПЧ считается ранним явлением в онкогенезе предстательной железы [18].

Целью работы O. Medel-Flores и соавт. было выявление взаимосвязи между возникновением РПЖ и ВПЧ у жителей Мексики. Изучены 356 парафиновых блоков от неродственных мужчин с РПЖ или с ДГПЖ, при этом последние служили контрольной группой. Высокоонкогенные ВПЧ обнаружены в 37 (19,6 %) из 189 образцов РПЖ и в 16 (9,6 %) из 167 образцов ДГПЖ ($p$ = 0,01). Эти данные предполагают, что высокоонкогенные ВПЧ могут играть роль в развитии РПЖ. ВПЧ-52 и -58 были наиболее частыми генотипами (33 и 17 % соответственно), выявленными в изученной популяции. Койлоциты, представляющие собой патогномоничный признак инфекции, были обнаружены во всех ПЦР *in situ* ВПЧ-положительных образцов. Также ученые наблюдали повышенную экспрессию p16-INK4A в ВПЧ-положительных по сравнению с ВПЧ-отрицательными образцами, косвенно подтверждая присутствие онкопротеина E7 [19]. Эти результаты демонстрируют, что ВПЧ играет важную роль в развитии РПЖ.

На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Г.М. Волгарева и соавт. методом ПЦР исследовали материал 17 больных РПЖ, полученный после радикальной простатэктомии, на наличие ВПЧ 16-го типа. Для лучшей сохранности ДНК были использованы криоконсервированные образцы опухолей. ДНК онкогена *E7* ВПЧ 16-го типа обнаружена в материалах 7 из 17 больных РПЖ, в том числе во всех 5 случаях, когда ДНК была выделена из гомогенных областей РПЖ. Полученные результаты позволяют предполагать, что ВПЧ 16-го типа может присутствовать в предстательной железе больных РПЖ [20]. Также этой группой авторов проведен анализ данных тех же пациентов для выявления у них ВПЧ 18-го типа. Онкоген *E7* был обнаружен в 2 из 17 клинических наблюдений [12]. В совокупности с ранее полученными данными этот результат позволяет предполагать, что ВПЧ 16-го и 18-го типов являются канцерогенными.

По данным систематического обзора M. Moghoofei и соавт., включившего 24 исследования с участием 5546 пациентов с РПЖ, выявлена значимая взаимосвязь между инфекцией ВПЧ и риском РПЖ (отношение рисков (ОР) 1,281; $p = 0,026$). Наиболее часто встречаемым у пациентов с РПЖ был генотип ВПЧ-16 (ОР 1,60; $p < 0,001$). Полученные результаты подтверждают потенциальную патогенетическую связь инфекции ВПЧ с повышенным риском РПЖ [21]. G.I. Russo и соавт. провели крупный метаанализ данных 6321 участника, в котором выявляли наличие ДНК или антител ВПЧ в тканях предстательной железы. Результаты показали, что корреляция ВПЧ 18-го типа с РПЖ отсутствует, а ВПЧ 16-го типа следует рассматривать как потенциальный фактор, который может быть связан с риском развития РПЖ [22].

В исследование W.K. Glenn и соавт. были включены 52 пациента с гистологически верифицированной ДГПЖ, у которых в течение 10 лет развился РПЖ. Была отмечена значительно более высокая экспрессия онкобелков ВПЧ E7 в биоптатах с ДГПЖ по сравнению с таковой в биоптатах РПЖ, который впоследствии развился у тех же пациентов. Это наблюдение предполагает, что онкогенная активность ВПЧ является ранним предиктором в большинстве случаев канцерогенеза в предстательной железе [18].

M. Fatemipour и соавт. изучали влияние роли ВПЧ в развитии РПЖ. Были отобраны 116 мужчин: 72 пациента с РПЖ и 44 мужчины с ДГПЖ (контрольная группа). Определены уровни экспрессии генов ВПЧ (*E2*, *E6* и *E7*) и клеточных генов, в том числе антиапоптотических медиаторов (Bcl-2 и сурвивина), оценены белки-супрессоры опухолей (Rb и p53) и некоторые медиаторы, участвующие в резистентности и инвазивности anoikis (E-кадгерин, N-кадгерин, Twist, PTPN13 и SLUG). ВПЧ был идентифицирован в 36,1 % случаев РПЖ и в 15,9 % образцов контрольной группы, кроме того, обнаружена статистически значимая взаимосвязь между наличием ВПЧ и РПЖ (ОР 1,64; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,8–1,8; $p = 0,023$). Наиболее распространены ВПЧ 16-го и 18-го типов. Авторы из Ирана предполагают, что ВПЧ-инфекция может быть вовлечена в развитие метастазов РПЖ путем модуляции генов, связанных с резистентностью к аноикису [23].

В исследовании J.S. Lawson и W.K. Glenn рассмотрели такие инфекционные патогены, как кишечная палочка, кутибактерии, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус простого герпеса, ВПЧ, полиомавирусы, микоплазмы, в качестве возможных триггеров РПЖ. Авторы утверждают, что ВПЧ является единственным патогеном с доказанной онкогенной способностью [24].

A. Khatami и соавт. оценивали взаимосвязь между уровнями экспрессии генов ВПЧ и экспрессией выбранных клеточных микроРНК (miR-19a, miR-21, miR-23b, miR-34a, miR-150-5p и miR-155) и их генов-мишеней (*p53*, *Rb*, *c-Myc*, *TIMP-1*, *MMP*-2, *MMP-9*, *PDCD4*, *Bcl-2* и *сурвивин*). Выявление и генотипирование ВПЧ были выполнены на тканях 112 пациентов с РПЖ и 39 мужчин контрольной группы. Профиль экспрессии микроРНК оценивали с помощью ПЦР в реальном времени на основе SYBR Green. Ген ВПЧ был обнаружен в 28,7 % (21/73) образцов ткани РПЖ и в 17,94 % (7/39) контрольных образцов. Не выявлено значимой взаимосвязи между наличием ВПЧ-инфекции и РПЖ (ОР 2,01; 95 ДИ 0,8–5,68; $p = 0,102$). Результаты данного исследования показали, что ВПЧ-положительный РПЖ имеет иной профиль микроРНК по сравнению с ВПЧ-отрицательным РПЖ, что, в свою очередь, может указывать на возможную роль ВПЧ в канцерогенезе РПЖ [25].

С другой стороны, имеется ряд научных работ, утверждающих, что ВПЧ не играет роли в канцерогенезе РПЖ.

C.T. Harriet и соавт. исследовали распространенность вирусных инфекций у больных РПЖ в Великобритании. Были протестированы 100 образцов предстательной железы на наличие ДНК ксенотропного вируса мышиного лейкоза, семейства полиомавирусов, влагалищной трихомонады и ВПЧ. В ходе проведенного исследования лишь в 1 исследуемом образце выявлена слабоположительная экспрессия ДНК ВПЧ 16-го типа [26].

M. Aydin и соавт. изучали наличие ВПЧ и полиморфизма кодона 72 *p53* с помощью ПЦР и пиросеквенирования в материале 96 пациентов, полученном при оперативном лечении по поводу ДГПЖ и РПЖ. В основную группу вошли 60 пациентов с РПЖ, перенесших открытую радикальную простатэктомию, в контрольную группу – 36 пациентов с ДГПЖ после чреспузырной аденомэктомии. По данным ПЦР ни в одном из 36 образцов ткани контрольной группы ДНК ВПЧ не выявлена, в основной группе ДНК ВПЧ была положительной только в 1 (1,7 %) из 60 образцов РПЖ. Тип ВПЧ этого образца был идентифицирован как ВПЧ-57 [27].

R. Tachezy и соавт. оценивали наличие и типы ДНК ВПЧ методом ПЦР в гистологическом материале 146 пациентов с ДГПЖ ($n = 95$) и РПЖ ($n = 51$). По данным исследования статистически значимых различий в распространенности ДНК ВПЧ между пациентами с ДГПЖ (2 %) и пациентами с РПЖ (2 %) не отмечено ($p = 1,000$). Исследователи пришли к выводу о том, что инфекция ВПЧ не связана с онкогенезом предстательной железы у мужчин [28]. S. Sutcliffe и соавт. сообщили о результатах проспективного исследования роли ВПЧ 16, 18 и 31-го серотипов в развитии РПЖ. В основную группу вошли 616 пациентов с РПЖ, в контрольную – 616 мужчин без РПЖ. При тестировании

на наличие антител иммуноглобулинов класса G к ВПЧ 16, 18 и 31-го типов статистически значимой разницы во встречаемости указанных серотипов ВПЧ между 2 группами не выявлено [29].

Таким образом, связь ВПЧ с РПЖ до сих пор остается под вопросом и обсуждается учеными. Для решения этой проблемы необходимы дальнейшие исследования.

### Семейство герпес-вирусов и рак предстательной железы

Среди вирусных заболеваний по распространенности герпес-вирусная инфекция занимает одно из ведущих мест, что определяется 90 % инфицированием ею человеческой популяции, пожизненной персистенцией вируса в организме, полиморфизмом клинических проявлений герпеса, торпидностью к существующим методам лечения [30].

В семейство *Herpesviridae* входит больше 100 идентичных или сходных по морфологии вирусов, однако только 8 инфицируют человека: вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вирус Зостер (вирус герпеса 3-го типа), ВЭБ (вирус герпеса 4-го типа), цитомегаловирус (вирус герпеса 5-го типа), вирус герпеса 6-го типа (возбудитель внезапной экзантемы), вирус герпеса 7-го типа (выявляется у пациентов с синдромом хронической усталости), ВПГ 8-го типа (причастен к возникновению саркомы Капоши). Вирусы герпеса обладают пантропизмом, т.е. поражают практически все органы и ткани. ВПГ 2-го типа, ВЭБ и цитомегаловирус чаще других герпесов можно обнаружить в урогенитальном тракте человека. Герпес-вирусы способны достигать латентного состояния и таким образом обеспечивают пожизненное носительство. Это происходит за счет встраивания нуклеиновой кислоты вируса в ДНК клетки-хозяина (так называемая интеграция) или путем формирования эписомы – внехромосомной молекулы ДНК вируса, лежащей обособленно в кариоплазме или цитоплазме зараженной клетки. В таком состоянии герпес-вирусы способны длительно персистировать в организме человека, но при снижении иммунной защиты происходят реактивация и активная репликация вируса. Встраиваясь в структуру ДНК, герпес-вирусы могут приводить к генным поломкам в ядрах соматических клеток, т.е. выступать в роли мутагенов, в том числе канцерогенов, которые, в свою очередь, обусловливают возникновение опухолей. Поэтому герпес-вирусы связывают с рядом онкологических заболеваний и рассматривают их в качестве кофактора канцерогенеза [31].

С учетом этого семейство герпес-вирусов может представлять интерес для изучения в качестве возможных инициаторов канцерогенеза в предстательной железе.

По данным Т.Т. Андабекова, РПЖ низкой степени дифференцировки наблюдался у пациентов с положительным анализом на цитомегаловирус ($p$ <0,05). При этом у данной категории больных 5-летняя выживаемость без рецидива после радикальной простатэктомии была ниже (38,1 %) по сравнению с таковой у мужчин без цитомегаловируса (96,3 %) ($p$ <0,05). Средняя продолжительность жизни пациентов с цитомегаловирусом, подвергшихся комбинированному лечению, была меньше, чем у неинфицированных больных, – 27,71 и 76,6 мес соответственно ($p$ <0,05). Данные проведенного исследования показывают, что инфицированность цитомегаловирусной инфекцией является важным критерием риска рецидива заболевания, что следует учитывать при выборе пациентов с РПЖ, нуждающихся в хирургическом лечении [32].

F. Thomas и соавт. изучили серологическую распространенность ВПГ 2-го типа как этиологического агента РПЖ. Авторы рассмотрели данный вопрос с точки зрения медицинской географии, основанной на национальной заболеваемости и серологической распространенности ВПГ 2-го типа в 64 странах мира. Анализ подтвердил, что РПЖ и серологическая распространенность ВПГ 2-го типа положительно связаны [33].

Р.Б. Самсонов и соавт. изучили 30 образцов ткани предстательной железы больных РПЖ на предмет инфицирования цитомегаловирусом, ВЭБ, ВПГ 8-го типа и ВПЧ 16-го и 18-го типов. Идентификацию вирусов проводили методами ПЦР и гибридизации *in situ*. Учеными была выявлена высокая инфицированность ткани предстательной железы вирусами. По результатам ПЦР и гибридизации *in situ* вирусная инфекция встречалась соответственно со следующей частотой: цитомегаловирус – 87 и 77 %, ВЭБ – 53 и 54 %,ВПГ 8-го типа – 0 и 50 %, ВПЧ – 0 и 23 % [34].

X. Ge и соавт. провели метаанализ 11 исследований с участием 6871 пациента. Результаты стратифицированного анализа показали, что инфекция ВПГ 2-го типа связана с повышенным риском РПЖ, в то время как в группе ВПГ 8-го типа существенной корреляции не наблюдалось (ОР 1,106; 95 % ДИ 0,765–1,598) [35]. Для выявления возможного механизма, лежащего в основе вирусного канцерогенеза, и связи герпес-вирусной инфекции с риском РПЖ необходимы дальнейшие исследования на больших выборках.

По данным исследования J.G. Mygatt и соавт., инфицирование андроген-чувствительных клеток РПЖ ВПГ 8-го типа дает способность к андроген-независимому росту. Этот эффект был связан с изменением экспрессии и транскрипционной активности рецепторов андрогенов. Авторы отметили, что ВПГ 8-го типа запускает эпителиально-мезенхимальный переход [36]. Необходима дальнейшая оценка взаимосвязи между инфекциями ВПГ 8-го типа и риском распространенного РПЖ.

Y.H. Tsao и соавт. провели ретроспективный анализ, в котором оценили риск РПЖ после опоясывающего герпеса. В исследование вошли пациенты с опоясывающим герпесом, которые наблюдались с диагнозом РПЖ

с 1997 по 2013 г. ($n$ = 11376). Среди 45504 пациентов, включенных в выборку, у 1011 (2,22 %) развился РПЖ в течение 10 лет наблюдения (у 276 (2,43 %) пациентов когорты исследования и у 735 (2,15 %) пациентов группы сопоставимого контроля), уровень заболеваемости составил 3,13 и 2,72 на 1000 человеко-лет соответственно. Пациенты с опоясывающим герпесом были более склонны к развитию РПЖ, чем пациенты когорты сопоставимого контроля (ОР 1,15; 95 % ДИ 1,00–1,32; $p$ = 0,045). После поправки на возраст и сопутствующие заболевания опоясывающий герпес был связан с повышением риска РПЖ в 1,15 раза (скорректированное ОР 1,15; 95 % ДИ 0,99–1,32; $p$ = 0,054) [37]. Результаты данного исследования показывают, что предшествующая инфекция опоясывающего герпеса является предполагаемым маркером риска для последующего РПЖ после учета потенциальных факторов, влияющих на ситуацию.

F.J. Jenkins и соавт. изучали связь ВПГ 8-го типа с РПЖ у носителей аллели ΔG гена интерферона лямбда 4 (IFNL4-G), которая часто встречается в негроидной популяции (78 %) и связана с пониженной сопротивляемостью к вирусным инфекциям. В основную группу были включены 728 пациентов с генотипом IFNL4-G и 813 пациентов контрольной группы. Взаимосвязи между ВПГ 8-го типа и РПЖ оценивали в многовариантных моделях безусловной логистической регрессии. По данным исследования серопозитивность по ВПГ 8-го типа была выше в основной группе, чем в контрольной (11 % против 6 %), и эта ассоциация была ограничена носителями аллеля ΔG как у негроидов, так и у европеоидов. Таким образом, был сделан вывод о том, что ВПГ 8-го типа является потенциальным фактором риска РПЖ у мужчин с генотипом IFNL4-G [38].

J.S. Nahand и соавт. изучали возможную роль коинфекции ВПЧ и ВЭБ как этиологического фактора развития РПЖ. В исследование были включены 67 пациентов с РПЖ и 40 пациентов контрольной группы. Уровни экспрессии клеточных и вирусных факторов, участвующих в воспалении, прогрессии опухоли и метастазировании, определяли количественно с использованием иммуноферментного анализа (ELISA) и количественного анализа ПЦР в реальном времени. По данным анализа коинфекция ВПЧ/ВЭБ была зарегистрирована у 14,9 % пациентов основной группы и у 7,5 % пациентов контрольной группы. ВПЧ 16-го и 18-го типов были выявлены соответственно у 50 и 30 % пациентов с РПЖ, инфицированных ВПЧ/ВЭБ ($n$ = 10). Статистически значимой взаимосвязи между РПЖ и коинфекцией ВПЧ/ВЭБ не отмечено, однако в группе пациентов с РПЖ, инфицированных ВПЧ/ВЭБ, был обнаружен высокий процент интеграции генома ВПЧ (8/10; 80 %), что может говорить о важной роли ВЭБ в интеграции генома ВПЧ. Кроме этого, профиль экспрессии цитокинов в случаях РПЖ с коинфекцией ВПЧ/ВЭБ сильно отличался от профиля при инфицировании только ВПЧ или ВЭБ. Профиль дифференциальной экспрессии позволил предположить, что коинфекция ВПЧ/ВЭБ может быть этиологическим фактором развития РПЖ [39].

Имеется ряд данных литературы, свидетельствующих о том, что инфекции, вызванные семейством герпесвирусов (ВПГ 1, 2, 8-го типов, цитомегаловирус, ЭБВ), не могут влиять на канцерогенез РПЖ [40–42].

### Заключение

На основании обзора литературы можно сделать предположение о патогенетической роли вирусных инфекций в канцерогенезе в предстательной железе. Однако требуется дальнейшее изучение данной проблемы, решение которой может внести большой вклад в диагностику и профилактику РПЖ. Определение корреляции вирусной нагрузки со стадией злокачественного процесса позволит выявить доминантные вирусы, ответственные за развитие РПЖ. Изучение этиологических аспектов и патогенеза вирусных инфекций позволит определить группы риска, предотвратить дальнейшее распространение путем введения профилактических мер, а также разработать методы диагностики в скрининговых программах.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global cancer observatory: cancer today. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2018. Available at: https://gco.iarc.fr/today.
2. Culp M.B.B., Soerjomataram I., Efstathiou J.A. et al. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol 2020;77(1):38–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.005
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.)].
4. Delongchamps N.B., Singh A., Haas G.P. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. Cancer Control 2006;13(3):158–68. DOI: 10.1177/107327480601300302
5. Сиразиев А.М., Хасанова Г.Р., Ульянин М.Ю. Факторы риска рака предстательной железы. Медицинский альманах 2019;3–4(60):110–4 [Siraziev A.M., Khasanova G.R., Ulyanin M.Yu. Risk factors of prostate cancer. Meditsinskiy al'manah = Medical Almanac 2019; 3–4(60):110–4. (In Russ.)]. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-3-110-114
6. Rao D., Yu H., Bai Y. et al. Does night-shift work increase the risk of prostate

cancer? A systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther 2015;8:2817–26. DOI: 10.2147/OTT.S89769
7. Chen C.J., Hsu W.L., Yang H.I. et al. Epidemiology of virus infection and human cancer. Recent Results Cancer Res 2014;193:11–32. DOI: 10.1007/978-3-642-38965-8_2
8. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002;420(6917):860–7. DOI: 10.1038/nature01322
9. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature 2008;454(7203):436–44. DOI: 10.1038/nature07205
10. Sudenga S.L., Ingles D.J., Pierce Campbell C.M. et al. Genital human papillomavirus infection progression to external genital lesions: the HIM study. Eur Urol 2016;69(1):166–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.05.032
11. Bouwes Bavinck J.N., Neale R.E., Abeni D. et al. Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma. Cancer Res 2010;70(23):9777–86. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0352
12. Волгарева Г.М., Ермилова В.Д. Обнаружение онкогена *E7* вируса папилломы человека 18-го типа у больных раком предстательной железы. Российский биотерапевтический журнал 2019;18(1): 37–41. [Volgareva G.M., Ermilova V.D. Detection of human papillomavirus type 18 oncogen *E7* in patients with prostate cancer. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2019;18(1):37–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-37-41
13. McNicol P.J., Dodd J.G. Detection of human papillomavirus DNA in prostate gland tissue by using the polymerase chain reaction amplification assay. J Clin Microbiol 1990;28(3):409–12. DOI: 10.1128/JCM.28.3.409-412.1990
14. Taverna G., Pedretti E., Di Caro G. et al. Inflammation and prostate cancer: friends or foe? Inflamm Res 2015;64(5):275–86. DOI: 10.1007/s00011-015-0812-2
15. Dávila-Rodríguez M.I., Ignacio Morales C.V., Aragón Tovar A.R. et al. Human papilloma virus detection by INNOLiPA HPV in prostate tissue from men of northeast Mexico. Asian Pac J Cancer Prev 2016;17(11):4863–5. DOI: 10.22034/APJCP.2016.17.11.4863
16. Atashafrooz F., Rokhbakhsh-Zamin F. Frequency and type distribution of human papilloma virus in patients with prostate cancer, Kerman, southeast of Iran. Asian Pac J Cancer Prev 2016;17(8):3953–8.
17. Huang L., Wu M.G., He J. et al. Correlation of high-risk HPV 16/18 infections with prostate cancer. Zhonghua Nan Ke Xue 2016;22(6):501–5.
18. Glenn W.K., Ngan C.C., Amos T.G. et al. High risk human papilloma viruses (HPVs) are present in benign prostate tissues before development of HPV associated prostate cancer. Infect Agent Cancer 2017;12:46. DOI: 10.1186/s13027-017-0157-2
19. Medel-Flores O., Valenzuela-Rodríguez V.A., Ocadiz-Delgado R. et al. Association between HPV infection and prostate cancer in a Mexican population. Genet Mol Biol 2018;41(4):781–9. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0331
20. Волгарева Г.М., Ермилова В.Д., Хачатурян А.В. и др. Обнаружение онкогена *E7* вируса папилломы человека 16-го типа в операционном материале от российских больных раком предстательной железы. Российский биотерапевтический журнал 2017;16(3):59–62. [Volgareva G.M., Ermilova V.D., Khachaturyan A.V. et al. Detection of human papillomavirus type 16 oncogen *E7* in surgical materials from Russian prostate cancer patients. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2017;16(3):59–62. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-59-62
21. Moghoofei M., Keshavarz M., Ghorbani S. et al. Association between human papillomavirus infection and prostate cancer: a global systematic review and meta-analysis. Asia Pac J Clin Oncol 2019;15(5):e59–67. DOI: 10.1111/ajco.13124
22. Russo G.I., Calogero A.E., Condorelli R.A. et al. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Aging Male 2020;23(2): 132–8. DOI: 10.1080/13685538.2018.1455178
23. Fatemipour M., Sadri Nahand J., Ebadi Fard Azar M. et al. Human papillomavirus and prostate cancer: the role of viral expressed proteins in the inhibition of anoikis and induction of metastasis. Microb Pathog 2021;152:104576. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104576
24. Lawson J.S., Glenn W.K. Multiple pathogens and prostate cancer. Infect Agent Cancer 2022;17(1):23. DOI: 10.1186/s13027-022-00427-1
25. Khatami A., Nahand J.S., Kiani S.J. et al. Human papilloma virus (HPV) and prostate cancer (PCa): the potential role of HPV gene expression and selected cellular MiRNAs in PCa development. Microb Pathog 2022;166:105503. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105503
26. Groom H.C.T., Warren A.Y., Neal D.E., Bishop K.N. No evidence for infection of UK prostate cancer patients with XMRV, BK virus, Trichomonas vaginalis or human papilloma viruses. PLoS One 2012;7(3):e34221. DOI: 10.1371/journal.pone.0034221
27. Aydin M., Bozkurt A., Cikman A. et al. Lack of evidence of HPV etiology of prostate cancer following radical surgery and higher frequency of the Arg/Pro genotype in Turkish men with prostate cancer. Int Braz J Urol 2017;43(1):36–46. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0429
28. Tachezy R., Hrbacek J., Heracek J. et al. HPV persistence and its oncogenic role in prostate tumors. J Med Virol 2012;84(10):1636–45. DOI: 10.1002/jmv.23367
29. Sutcliffe S., Viscidi R.P., Till C. et al. Human papillomavirus types 16, 18, and 31 serostatus and prostate cancer risk in the Prostate Cancer Prevention Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19(2):614–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1080
30. Семенова Т.Б., Стоянов В.Б. Герпетическая инфекция органов мочеполовой системы у мужчин. Русский медицинский журнал 2001;(13):568. [Semenova T.B., Stoyanov V.B. Herpetic infection of the genitourinary system in men. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2001;(13):568. (In Russ.)].
31. Lekstron-Himes J.A., Dale J.K., Kingma D.W. Periodic illness assotiated with Epstein–Barr virus infection. Clin Infect 2009;22(1):22–7. DOI: 10.1093/clinids/22.1.22
32. Андабеков Т.Т. Влияние цитомегаловирусной инфекции на клиническое течение рака предстательной железы. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010. [Andabekov T.T. Influence of cytomegalovirus infection on the clinical course of prostate cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2010. (In Russ.)].
33. Thomas F., Elguero E., Brodeur J. et al. Herpes simplex virus type 2 and cancer: a medical geography approach. Infect Genet Evol 2011;11(6):1239–42. DOI: 10.1016/j.meegid.2011.04.009
34. Самсонов Р.Б., Клочкова Т.Г., Евтушенко В.И. Инфицированность предстательной железы вирусами семейства *Herpesviridae* и HPV у больных раком простаты. Вопросы онкологии 2012;58(6): 795–9. [Samsonov R.B., Klochkova T.G., Evtushenko V.I. Infection of the prostate tissue of the prostate cancer patients by the *Herpesviridae* and HPV. Voprosy onkologii = Issues of Oncology 2012;58(6):795–9. (In Russ.)].
35. Ge X., Wang X., Shen P. Herpes simplex virus type 2 or human herpesvirus 8 infection and prostate cancer risk: a meta-analysis. Biomed Rep 2013;1(3):433–9. DOI: 10.3892/br.2013.82
36. Mygatt J.G., Singhal A., Sukumar G. et al. Oncogenic herpesvirus HHV-8 promotes androgen-independent prostate cancer growth. Cancer Res 2013;73(18):5695–708. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4196
37. Tsao Y.H., Hsieh C.J., Juan Y.S. et al. Herpes zoster and the subsequent risk of prostate cancer in an Asian population: a nationwide population-based cohort study. Medicine (Baltimore) 2020;99(40):e22441. DOI: 10.1097/MD.0000000000022441

38. Jenkins F.J., Minas T.Z., Tang W. et al. Human herpesvirus 8 infection is associated with prostate cancer among IFNL4-ΔG carriers. Prostate Cancer Prostatic Dis 2022. DOI: 10.1038/s41391-022-00546-1
39. Nahand J.S., Khanaliha K., Mirzaei H. et al. Possible role of HPV/EBV coinfection in anoikis resistance and development in prostate cancer. BMC Cancer 2021;21(1): 926. DOI: 10.1186/s12885-021-08658-y
40. Leskinen M.J., Vainionp R., Syrjnen S. et al. Herpes simplex virus, cytomegalovirus, and papillomavirus DNA are not found in patients with chronic pelvic pain syndrome undergoing radical prostatectomy for localized prostate cancer. Urology 2003;61(2):397–401. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02166-0
41. Korodi Z., Wang X., Tedeschi R. et al. No serological evidence of association between prostate cancer and infection with herpes simplex virus type 2 or human herpesvirus type 8: a nested case-control study. J Infect Dis 2005;191(12):2008–11. DOI: 10.1086/430354
42. Sutcliffe S., Till C., Gaydos C.A. et al. Prospective study of cytomegalovirus serostatus and prostate cancer risk in the Prostate Cancer Prevention Trial. Cancer Causes Control 2012;23(9):1511–8. DOI: 10.1007/s10552-012-0028-5

**Вклад авторов**
А.А. Камалов, Л.М. Михалева, В.Б. Матвеев: разработка концепции обзора литературы, сбор и обработка материала;
В.К. Карпов, Д.А. Охоботов: обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи;
О.А. Османов: написание текста рукописи;
Э.П. Акопян, Б.М. Шапаров: обзор публикаций по теме статьи.
**Authors' contributions**
A.A. Kamalov, L.M. Mikhaleva, V.B. Matveev: development of the concept of literature review, collection and processing of material;
V.K. Karpov, D.A. Okhobotov: reviewing of publications of the article's theme, article editing;
O.A. Osmanov: article writing;
E.P. Akopyan, B.M. Shaparov: reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
А.А. Камалов / A.A. Kamalov: https://orcid.org/0000-0003-4251-7545
Л.М. Михалева / L.M. Mikhaleva: https://orcid.org/0000-0003-2052-914X
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: https://orcid.org/0000-0001-7748-9527
В.К. Карпов / V.K. Karpov: https://orcid.org/0000-0001-7644-4263
Д.А. Охоботов / D.A. Okhobotov: https://orcid.org/0000-0002-6768-9004
О.А. Османов / O.A. Osmanov: https://orcid.org/0000-0003-1453-9771
Э.П. Акопян / E.P. Akopian: https://orcid.org/0000-0002-1826-9169
Б.М. Шапаров / B.M. Shaparov: https://orcid.org/0000-0002-0232-1567

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.
**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 15.11.2021. **Принята к публикации:** 26.06.2022.
**Article submitted:** 15.11.2021. **Accepted for publication:** 26.06.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-190-197

CC BY 4.0

# Предпосылки к литогенезу после радикальной цистэктомии: обзор литературы

**М.Ю. Просянников[1], А.Д. Каприн[2, 3], О.И. Аполихин[1], Б.Я. Алексеев[2, 4], А.В. Сивков[1], И.М. Шевчук[1], Д.А. Войтко[1], Н.В. Анохин[1]**

*[1]Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 4;*
*[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;*
*[3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;*
*[4]Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11*

**Контакты:** Михаил Юрьевич Просянников *prosyannikov@gmail.com*

В последнее время регистрируется общемировой рост заболеваемости раком мочевого пузыря. Улучшение морфологической диагностики, увеличение хирургической активности и доступности химиотерапии в совокупности позволили снизить одногодичную летальность и повысить показатели 5-летней выживаемости. При этом возникла необходимость борьбы с осложнениями, развивающимися после проведенного лечения, особенно в отдаленном периоде. По данным мировой и отечественной литературы отмечается, что с увеличением продолжительности жизни у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию с кишечной деривацией мочи, регистрируется практически двукратное повышение частоты развития осложнений, в том числе формирование мочевых камней. Результаты проведенных ранее исследований показали, что около 60 % камней, выявленных у данной категории больных, инфекционной природы, а 40 % сформированы вследствие метаболических нарушений, которые при разных типах деривации мочи имеют свои особенности. Представляем обзор предпосылок к камнеобразованию у пациентов, перенесших цистэктомию по поводу рака мочевого пузыря, с учетом типа деривации мочи.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, мочекаменная болезнь, цистэктомия, деривация мочи

**Для цитирования:** Просянников М.Ю., Каприн А.Д., Аполихин О.И. и др. Предпосылки к литогенезу после радикальной цистэктомии: обзор литературы. Онкоурология 2022;18(2):190–7. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-190-197

## Prerequisites for lithogenesis after radical cystectomy: literature review

***M.Yu. Prosyannikov[1], A.D. Kaprin[2, 3], O.I. Apolikhin[1], B.Ya. Alekseev[2, 4], A.V. Sivkov[1], I.M. Shevchuk[1], D.A. Voytko[1], N.V. Anokhin[1]***

*[1]N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 4, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;*
*[2]National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;*
*[3]Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;*
*[4]Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia*

**Contacts:** Mihail Yur'evich Prosyannikov *prosyannikov@gmail.com*

Recently, there has been a worldwide increase in the incidence of bladder cancer. Improved morphological diagnostics, increased surgical activity and availability of chemotherapy allowed reducing the one-year mortality rate and increasing the five-year survival rate. However, at the same time, there was a struggle with complications arising after the treatment. According to the world and domestic literature, it is noted that with an increase in life expectancy in patients who underwent radical cystectomy with intestinal urine derivation, an almost twofold increase in the frequency of complications, including the formation of urinary stones, is recorded. Previous studies have shown that about 60 % of the stones identified in this category of patients are infectious, and 40 % formed because of metabolic disorders, which have their own characteristics with different types of urine derivation. In this work, we present

an overview of the predisposition for stone formation in patients who underwent cystectomy for musculoinvasive bladder cancer, taking into account the type of urine derivation.

**Keywords:** bladder cancer, urolithiasis, cystectomy, urine derivation

**For citation:** Prosyannikov M.Yu., Kaprin A.D., Apolikhin O.I. et al. Prerequisites for lithogenesis after radical cystectomy: literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):190–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-190-197

Согласно клиническим рекомендациям Европейского и Американского обществ урологов резекция кишечника, деривация мочи и бариатрические операции являются факторами риска развития мочекаменной болезни [1, 2]. Наиболее часто деривация мочи используется как этап радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря (РМП) [3].

Заболеваемость РМП за последнее десятилетие выросла на 31,75 %. При этом число пациентов, находящихся на учете, составило 117318, доля мышечно-инвазивной формы заболевания в 2019 г. – 44 % [4]. К настоящему времени выявление IV стадии РМП значительно сократилось (до 1,4 %). Улучшение морфологической диагностики, увеличение хирургической активности и доступность химиотерапии в совокупности привели к значительному снижению одногодичной летальности (с 22,6 % в 2009 г. до 14,3 % в 2019 г.) и росту 5-летней выживаемости (с 50 % в 2014 г. до 54,7 % в 2019 г.) [4].

При этом приходится констатировать, что с увеличением периода наблюдения за пациентами после радикальной цистэктомии отмечается практически двукратное повышение частоты развития осложнений [5]. В проведенном Бернском исследовании продемонстрировано, что через 5 и 15 лет после цистэктомии частота возникновения поздних послеоперационных осложнений увеличивается с 45 до 94 %. У пациентов, которым подвздошно-кишечный резервуар был выполнен более 15 лет назад, наличие мочевой инфекции выявлено в 50 % случаев, камней мочевыделительной системы – в 38 % [6]. По данным литературы, вероятность формирования камней после выполнения цистэктомии с кишечной деривацией мочи составляет 20–40 % [7–10], при этом около 60 % мочевых камней являются инфекционными, а 40 % возникают вследствие метаболических нарушений [7].

Поскольку продолжительность жизни больных РМП, подвергнутых цистэктомии, увеличивается, все большую актуальность приобретает необходимость изучения причин камнеобразования с учетом того, что различные виды деривации мочи имеют свои характерные метаболические и функциональные особенности.

Исторически для создания резервуара использовали различные отделы желудочно-кишечного тракта: желудок, отделы тонкого и толстого кишечника.

Согласно утвержденным Минздравом России клиническим рекомендациям по РМП выделяют 3 вида деривации мочи [11]:

- наружное отведение мочи (уретерокутанеостомия, кишечная пластика с формированием «сухих» и «влажных» стом);
- создание мочевых резервуаров, обеспечивающих возможность самостоятельного контролируемого мочеиспускания: орто- и гетеротопическая пластика мочевого пузыря;
- отведение мочи в непрерывный кишечник (уретеросигмостомия, операция Mainz pouch II).

Первое упоминание об осложнениях после цистэктомии с деривацией мочи датировано 1878 г. В то время автор методики имплантации мочеточников в ободочную кишку Т. Смит показал, что наиболее частыми послеоперационными осложнениями были пиелонефрит, стриктуры анастомоза и перитонит, которые нередко приводили к летальному исходу. Формирование мочевых камней у этих больных не отмечалось из-за непродолжительного послеоперационного периода. Однако проведение этой методики показало, что искусственное соединение мочевой системы и желудочно-кишечного тракта приводит к развитию выраженных функциональных и метаболических изменений.

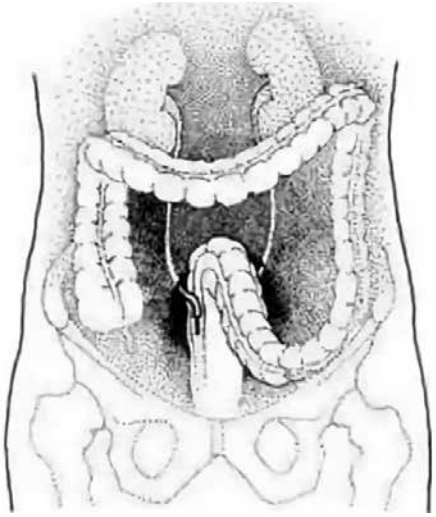


**Рис. 1.** *Уретеро(ректо)сигмостомия (воспроизведено из [12] с разрешения авторов)*
**Fig. 1.** *Uretero(recto)sigmostomy (reproduced from [12] with permission of the authors)*

Модернизация операции Т. Смита путем внедрения антирефлюксных методик и улучшения антибактериальной и противовоспалительной терапии значительно снизила процент летальных исходов. При этом увеличилась доля метаболических осложнений и были выявлены случаи развития рака толстого кишечника в зоне анастомоза, особенно у молодых пациентов [13]. Для совершенствования хирургической техники в дальнейшем осуществлялась разработка рефлюксных, а затем и антирефлюксных методик имплантации мочеточников в ректосигмоидный отдел толстого кишечника, которые на фоне улучшенной антибактериальной и противовоспалительной терапии значительно повысили результаты лечения, снизив процент летальных исходов (рис. 1).

Применяемая сегодня **уретерокутанеостомия** (рис. 2) подразумевает подшивание отсеченных от мочевого пузыря мочеточников к передней брюшной стенке [14]. Несмотря на относительную простоту технического выполнения данной методики, она не лишена недостатков, главным из которых является формирующийся стеноз выводного отверстия отсеченных мочеточников. Как следствие, нарушенный пассаж мочи и бактериальная контаминация мочевых путей могут стимулировать развитие осложнений инфекционной природы, в том числе мочевых камней [15, 16]. В связи с высокой частотой послеоперационных осложнений и низким качеством жизни в клинических рекомендациях Российского общества урологов обозначено, что данную методику можно выполнять только у пациентов с выраженной соматической патологией, которые по состоянию здоровья не смогут перенести иные методы деривации мочи [17].

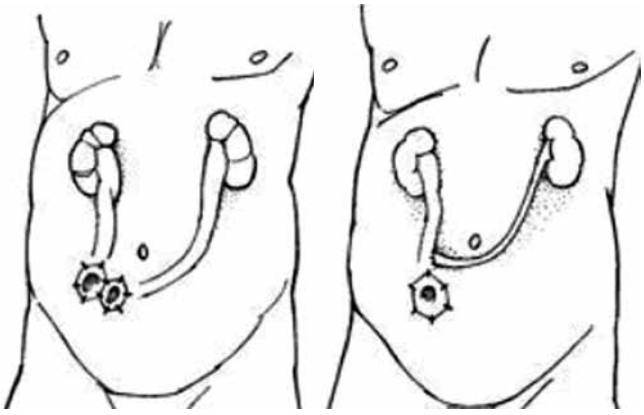


**Рис. 2.** *Уретерокутанеостомия (воспроизведено из [12] с разрешения авторов)*
**Fig. 2.** *Ureterocutaneostomy (reproduced from [12] with permission of the authors)*

Наиболее часто используемым методом из группы наружного отведения мочи принято считать формирование **подвздошно-кишечного резервуара.** Примером может являться одна из наиболее часто применяемых методик – операция Брикера. Для этой операции используется сегмент подвздошной кишки на сосудистой ножке, расположенный на 15–20 см проксимальнее илеоцекального угла (рис. 3). Данный метод включает резекцию сегмента кишки, создание анастомоза с мочеточниками и выведение наружного отверстия резервуара на переднюю брюшную стенку в виде уростомы [18].

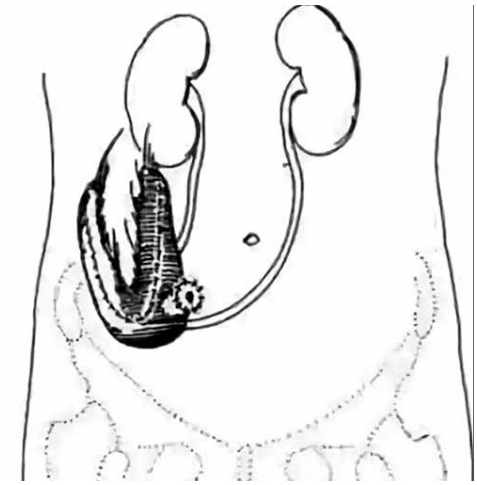


**Рис. 3.** *Подвздошный резервуар (воспроизведено из [12] с разрешения авторов)*
**Fig. 3.** *Ileo-intestinal reservoir (reproduced from [12] with permission of the authors)*

При данном виде деривации мочи наиболее частыми осложнениями, развивающимися в раннем послеоперационном периоде, являются инфекция мочевыделительной системы и несостоятельность сформированных анастомозов. В позднем послеоперационном периоде в 30 % случаев возникают осложнения, обусловленные функциональными и морфологическими изменениями верхних мочевых путей, которые в свою очередь могут стать причиной развития мочекаменной болезни [19].

Основной недостаток подвздошно-кишечного резервуара – отсутствие континенции [20]. Вариантом решения стала разработка метода деривации посредством формирования «сухой» уростомы. Метод основан на том, что низкое давление в резервуаре используется для отведения мочи с помощью самостоятельной катетеризации. Такой тип деривации после цистэктомии позволяет обеспечить лучшую социальную адаптацию пациентов [21]. Вместе с тем у 15–30 % больных данной когорты отмечается развитие стенозов анастомоза, у 6 % – мочекаменной болезни [22].

Наиболее анатомическим методом принято считать **ортотопическую пластику мочевого пузыря.** В качестве материала для создания резервуара используется от 50 до 75 см терминального сегмента подвздошной кишки, реже – толстого кишечника, который детубуляризируется и из которого формируется резервуар сферической формы (рис. 4). В созданный резервуар по антирефлюксной методике вшиваются отсеченные мочеточники [23].

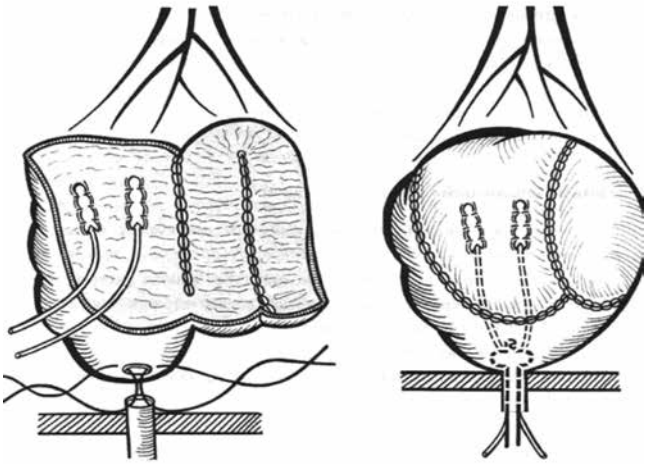


**Рис. 4.** *Ортотопический резервуар (воспроизведено из [12] с разрешения авторов)*
**Fig. 4.** *Orthotopic reservoir (reproduced from [12] with permission of the authors)*

С учетом того что ортотопический резервуар располагается в малом тазу и сегмент кишки, из которого формируется резервуар, имеет непроизвольную иннервацию, крайне важно перед операцией оценивать состояние мышц брюшного пресса, а также возможность релаксации наружного сфинктера мочеиспускательного канала [24].

Результаты проведенных исследований показали, что в среднем осложнения после данного вида деривации мочи развиваются у 22 % больных [25], при этом наиболее часто встречаемыми из них являются недержание мочи (8–35 %), стеноз уретеронеоцистанастомоза (3–18 %), камни мочевыводящих путей (13,6 %) [26], а также метаболические расстройства, дефицит витамина $B_{12}$ [27] и другие нарушения. Для уменьшения процента осложнений при создании ортотопического резервуара применяют различные методики. Например, для создания необходимого объема резервуара предлагается использование таблиц для определения границ резекции кишечника [28].

Сам факт использования кишки для отведения мочи приводит к возникновению **функциональных, метаболических и инфекционных осложнений,** которые могут служить причиной формирования мочевых камней.

**Функциональные осложнения,** проявляющиеся нарушением пассажа мочи по верхним мочевым путям, обусловлены повреждением нервно-мышечных волокон мочеточников при их пересечении. Прогрессивное нарушение пассажа мочи приводит к развитию гидронефротической трансформации верхних мочевых путей, что ведет к снижению функциональной способности почек, присоединению инфекции и развитию метаболических изменений [29]. В совокупности эти осложнения могут являться предпосылками к литогенезу и приводить к формированию мочевых камней. Кроме этого, дистальный конец мочеточника, погруженный в просвет неоцистиса, может стать основой камнеобразования вследствие некроза, инкрустации солями и дальнейшего его отторжения [26].

Сама по себе резекция сегмента кишечника довольно часто становится причиной развития синдрома мальабсорбции. В работе F. van der Aa и соавт. показано, что при резекции терминального отдела подвздошной кишки нарушается всасывание желчных солей и жиров, что ведет к увеличению их поступления в толстый кишечник, тем самым вызывая стеаторею, которая в свою очередь за счет потери жидкости может способствовать формированию мочевых камней. Также потеря илеоцекального клапана после резекции может вызывать диарею за счет нарушения микробиотического баланса, что снижает абсорбционную способность кишки (желчных кислот и жиров) [30]. Укорочение сегментов кишки также приводит к диарее и обезвоживанию, снижению диуреза и повышению плотности мочи [31].

Ключевой причиной **метаболических осложнений,** которые могут привести к камнеобразованию, является то, что в качестве пластического материала для создания неоцистиса используется сегмент кишки, который продолжает вырабатывать слизь и выполнять свои основные физиологические функции: секрецию и реабсорбцию [32]. В зависимости от выбора сегмента кишки метаболические нарушения могут быть различными (см. таблицу).

Из таблицы видно, что использование тощей кишки приводит к развитию гипохлоремического метаболического ацидоза, гипонатриемиии и гиперкалиемиии, а подвздошной или ободочной кишки – гиперхлоремического ацидоза, поскольку в этих отделах всасываются натрий и хлорид [33]. Продолжающаяся реабсорбция аммиака, аммония, водорода и хлорида кишечным резервуаром из мочи провоцирует развитие не только ацидоза, но и хронической кислотной нагрузки [33]. В свою очередь снижение уровня pH является одним из важнейших условий для формирования и роста мочекислых и кальций-оксалатных камней. Как известно, в печени из аммиака в рамках орнитинового цикла формируется мочевина, которая в последующем выделяется почками. В случае, если функциональное состояние печени компенсировано, организм адаптируется к повторному всасыванию азота аммиака, однако при функциональных нарушениях печени, а также при наличии уреазопродуцирующей микрофлоры в моче значительно повышается риск эндотоксикации организма [34].

Наряду с развитием ацидоза основными метаболическими нарушениями являются гипокалиемия, гипокальциемия, повышение уровней альдостерона, ренина и ангиотензина [35]. Ключевое звено развития данных состояний – всасывание аммония сегментом кишки, используемым для деривации мочи. Аммоний

*Метаболические нарушения, характерные для деривации мочи при использовании различных отделов желудочно-кишечного тракта*
*Metabolic disorders characteristic of different uses parts of the gastrointestinal tract during urine derivation*

| **Желудок** Stomach | **Тощая кишка** Jejunum | **Подвздошная кишка** Ileum | **Толстая кишка** Colon |
|---|---|---|---|
| Гипохлоремия Hypochloremia | Гипохлоремия Hypochloremia | Гиперхлоремия Hyperchloremia | Гипохлоремия Hypochloremia |
| Гипокалиемия Hypokalemia | Гиперкалиемия Hyperkalemia | Гипокалиемия Hypokalemia | Гипокалиемия Hypokalemia |
| Метаболический ацидоз Metabolic acidosis | Гипонатриемия Hyponatremia | Гипокальциемия Hypocalcemia | Гипокальциемия Hypocalcemia |
| Повышение уровня альдостерона Increase of aldosterone | Метаболический ацидоз Metabolic acidosis | Метаболический ацидоз Metabolic acidosis | Метаболический ацидоз Metabolic acidosis |
| | Повышение уровня ренина и ангиотензина Increased renin and angiotensin | | |

диссоциирует на аммиак и водород. В последующем аммиак проникает в клетки, где ион водорода активно поглощается в обмен на натрий. При этом сам аммоний может абсорбироваться вместо калия через калиевые каналы, что приводит к попаданию аммония в эпителий кишки. Дополнительно к этому концентрация аммония уравновешивается с абсорбцией хлорида. Таким образом, аммоний и хлорид, абсорбируясь, вызывают гиперхлоремический ацидоз и потерю бикарбоната [35, 36]. Это приводит к усилению секреции альдостерона, который повышает экскрецию калия в дистальных канальцах и стимулирует потерю жидкости, развитие гиповолемии, снижение скорости клубочковой фильтрации, активацию ренин-ангиотензиновой системы и еще большую секрецию альдостерона [34]. Для коррекции хронического метаболического ацидоза, возникающего при кишечной деривации мочи, высвобождается карбонат кальция из костей, но при этом продолжающийся ацидоз препятствует реабсорбции кальция почками. В результате возникают деминерализация костей и гиперкальциурия, являющиеся факторами риска камнеобразования [34]. Также деминерализация костной ткани вызывает нарушение активации почками витамина D [36]. Кроме этого, сама резекция сегмента кишки, используемого для деривации мочи, приводит к уменьшению кишечной абсорбции кальция и витамина D, что также способствует дефициту последних.

Основной независимой предпосылкой для развития метаболических осложнений после цистэктомии в раннем послеоперационном периоде является нарушение функции почек, в отдаленном периоде – пожилой возраст и сахарный диабет [37]. Клинически данные нарушения проявляются в виде нарастающей тошноты, рвоты, потери аппетита и мышечной слабости, которые в среднем начинают возникать через месяц после операции, поскольку в этот момент отмечается дисбаланс между всасыванием натрия и хлорида и усиливается потеря бикарбоната [38].

Необходимо отметить, что выраженность метаболического ацидоза напрямую зависит от типа кишечной деривации. Так, в работе M. Fujisawa и соавт. показано, что метаболические нарушения менее выражены при создании неконтинентного, чем континентного ортотопического резервуара, поскольку площадь абсорбции азотистых шлаков значительно меньше за счет того, что используемый сегмент кишки короче, а время экспозиции мочи меньше [39].

Несмотря на описанное, гиперхлоремический ацидоз, как правило, в острой фазе длится недолго, в среднем до года, затем активность его снижается, и он переходит в подострую фазу. Это происходит вследствие того, что длительное воздействие мочи, являющейся агрессивной средой для слизистой оболочки резецированного кишечника, приводит к перестройке слизистой оболочки в виде атрофии кишечных ворсинок, их уменьшению, изменению соотношения ворсинок и крипт и в конечном итоге к фиброзу слизистой оболочки [40–42]. Крайне важно отметить, что наличие сопутствующих заболеваний почек и печени значительно повышает риск возникновения и степень выраженности как метаболического ацидоза [43], так и мочекаменной болезни [44].

Наряду с метаболическими нарушениями в крови в биохимическом анализе суточной мочи также отмечаются отклонения, способствующие развитию уролитиаза. Тема метаболических изменений в суточной моче после кишечной деривации представлена в литературе фрагментарно. Так, в работе W. Krajewski и соавт. показано, что после радикальной цистэктомии вне

зависимости от типа деривации мочи в суточной моче отмечаются повышение экскреции оксалатов, фосфатов, сульфатов и снижение экскреции цитратов [45].

**Инфекция мочевыделительной системы** является довольно частым осложнением после выполнения кишечной деривации мочи. По данным M.A. Furrer и соавт., она развивается в 81 %, а рецидивирует в 61 % случаев. Однако только в 8 % случаев было зафиксировано формирование мочевых камней на фоне инфекции [46]. Объяснением этому могут служить данные работ A. Terai и соавт. и F. van der Aa и соавт., в которых авторы показали, что для формирования карбонатапатитных и струвитных камней требуется сочетание уреазопродуцирующей микрофлоры (*Proteus*, *Klebsiella* и *Pseudomonas* и др.), защелачивающей мочу, наличие метаболических и функциональных нарушений [30, 47]. Частыми причинами развития инфекционных осложнений, возникающих в послеоперационном периоде, являются нарушение техники асептики и антисептики во время проведения хирургического вмешательства, наличие дренажей после операции, несоблюдение регламента использования накожных мочевых резервуаров, а также оставшиеся после операции инородные тела (скобы, нити), которые могут стать основой для осаждения кристаллов литогенных веществ, особенно на фоне застоя и активного слизеобразования кишечным эпителием [30].

В настоящее время радикальная цистэктомия с последующей кишечной деривацией мочи – широко применяемый метод лечения РМП. В связи с этим минимизация осложнений, в том числе отдаленных, является важной задачей. Стандартный метод деривации мочи – замещение мочевого пузыря сегментом желудочно-кишечного тракта. Однако значительные морфофункциональные различия мочевого пузыря и замещающих сегментов желудочно-кишечного тракта, используемых при создании мочевого резервуара, могут стать пусковым механизмом развития послеоперационных осложнений, в том числе образования мочевых камней. С учетом широкого спектра метаболических, функциональных, инфекционных предпосылок камнеобразования, сопряженных с различными видами деривации мочи, для их предупреждения необходимо проведение дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации Европейского общества урологов. Мочекаменная болезнь. Доступно по: http://uroweb.org/guideline/urolithiasis. [Clinical guidelines of the European Society of Urologists. Urolithiasis. Available at: http://uroweb.org/guideline/urolithiasis. (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации Американского общества урологов. Мочекаменная болезнь. Доступно по: https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/kidney-stones-surgical-management-guideline. [Clinical guidelines of the American Society of Urologists. Urolithiasis. Available at: https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/kidney-stones-surgical-management-guideline. (In Russ.)].
3. Петров С.Б., Ленковский Н.С., Король В.Д., Паршин А.Г. Радикальная цистэктомия как основной метод лечения рака мочевого пузыря. Практическая онкология 2003;4(4):225–30. [Petrov S.B., Levkovsky N.S., Korol V.D., Parshin A.G. Radical cystectomy as the main method of treatment of bladder cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2003;4(4):225–30. (In Russ.)].
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
5. Васильев О.Н., Перепечай В.А., Рыжкин А.В. Ранние и поздние послеоперационные осложнения после радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря. Вестник урологии 2019;7(2):24–50. [Vasilyev O.N., Perepechay V.A., Ryzhkin A.V. Radical cystectomy for bladder cancer: early and late postoperative complications. Vestnik urologii = Urology Herald 2019;7(2):24–50. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-24-50
6. Madersbacher S., Schmidt J., Eberle J.M. et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. J Urol 2003;69(3):985–90. DOI: 10.1097/01.ju.0000051462.45388.14
7. Holmes D.G., Thrasher J.B., Park G.Y. et al. Long-term complications related to the modified Indiana pouch. Urology 2002;60(4):603–6. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01945-3
8. Атдуев В.А., Абрамов Д.В., Строганов А.Б. и др. Камнеобразование в кишечных мочевых резервуарах. Медицинский альманах 2008;(5):120–1. [Atduev V.A., Abramov D.V., Stroganov A.B. et al. Stone formation in intestinal uric reservoirs. Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac 2008;(5):120–1. (In Russ.)].
9. Turk T.M., Koleski F.C., Albala D.M. Incidence of urolithiasis in cystectomy patients after intestinal conduitor continent urinary diversion. World J Urol 1999;17(5):305–7. DOI: 10.1007/s003450050151
10. Gonzalez M.I., Zubieta M.E., Jaunarena J. et al. Functional and objective results of urinary undiversions in oncologic patients. Urology 2018;120:244–7. DOI: 10.1016/j.urology.2018.06.030
11. Клинические рекомендации Минздрава России. Рак мочевого пузыря, 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_mochevogo_puzyrja.pdf. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Bladder cancer, 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_mochevogo_puzyrja.pdf. (In Russ.)].
12. Мочевой пузырь – онкообразования. Электронный ресурс. Доступно по: https://medbe.ru/materials/mochevoy-puzyr-onkologiya-i-rak/. [Urine bladder – cancer formation. Electronic resource. Available at: https://medbe.ru/materials/mochevoy-puzyr-onkologiya-i-rak/. (In Russ.)].
13. Besancenez A., Bagros P., Jankowski J.M., Lanson Y. Recto-sigmoid carcinoma

after uretero-sigmoidostomy. One case, with a review of the literature (author' transl). J Urol Nephrol (Paris) 1976;82(6): 447–58.
14. Хохлов М.А. Уретерокутанеостомия и ее актуальность в 21 веке. Дайджест урологии 2019;(4). Доступно по: https://www.uroweb.ru/news/ureterokutaneostomiya-i-ee-aktualnost-v-21-veke. [Khokhlov M.A. Ureterocutaneostomy and its relevance in the 21st century. Daydzhest urologii = Digest of Urology 2019;(4). Available at: https://www.uroweb.ru/news/ureterokutaneostomiya-i-ee-aktualnost-v-21-veke. (In Russ.)].
15. Clark P.E., Stein J.P., Groshen S.G. et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. Cancer 2005;104(1):36–43. DOI: 10.1002/cncr.21126
16. Stein R., Hohenfellner M., Pahernik S. et al. Urinary diversion – approaches and consequences. Dtsch Arztebl Int 2012;109(38):617–22. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0617
17. Morgan T.M., Keegan K.A., Barocas D.A. et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. J Urol 2011;186(3):829–34. DOI: 10.1016/j.juro.2011.04.089
18. Проскоков А.А., Даренков С.П., Агабекян А.А., Трофимчук А.Д. Современные тенденции в выборе метода деривации мочи у пациентов после радикальной цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря. Урология 2019;(6):120–4. [Proskokov A.A., Darenkov S.P., Agabekyan A.A., Trofimchuk A.D. Current trends in the choice of urine derivation method in patients after radical cystectomy for invasive bladder cancer. Urologiya = Urology 2019;(6):120–4. (In Russ.)].
19. Lughezzani G., Sun M., Shariat S.F. et al. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. Cancer 2011;117(1):103–9. DOI: 10.1002/cncr.25345
20. Froehner M., Brausi M.A., Herr H.W. et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. Eur Urol 2009;56(3):443–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.05.008
21. Атдуев В.А., Березкина Г.А., Строганов А.Б. и др. Деривация мочи в гетеротопический мочевой пузырь. Показания и результаты. Медицинский альманах 2008;(спецвыпуск):109–12. [Atduev V.A., Berezkina G.A., Stroganov A.B. et al. Derivation of urine into a heterotopic bladder. Indications and results. Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac 2008;(Special Issue):109–12. (In Russ.)].
22. Спицын И.М., Перепечай В.А., Коган М.И. Гетеротопические континентные формы деривации мочи. Вестник урологии 2017;(1):63–70. [Spitsyn I.M., Perepechai V.A., Kogan M.I. Heterotopic continental forms of urine derivation. Vestnik urologii = Urology Herald 2017;(1):63–70. (In Russ.)].
23. Матосян С.Р. Способ ортотопической тонкокишечной пластики мочевого пузыря. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 156 с. [Matosyan S.R. Method of orthotopic small intestine plastic surgery of the bladder. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2015. 156 p. (In Russ.)].
24. Bolenz C., Ho R., Nuss G.R. et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. BJU Int 2010;106(9):1324–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09417.x
25. Nam J.K., Kim T.N., Park S.W. et al. The Studer orthotopic neobladder: long-term (more than 10 years) functional outcomes, urodynamic features, and complications. Yonsei Med J 2013;54(3):690–5. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.3.690
26. Ситдыкова М.Э., Зубков А.Ю., Ситдыков Э.Н., Зубков Э.А. Отдаленные осложнения энтероцистопластики, их профилактика и лечение у больных после цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря. Казанский медицинский журнал 2006;87(5):323–31. [Sitdykova M.E., Zubkov A.Yu., Sitdykov E.N., Zubkov E.A. Long-term complications of enterocystoplasty, their prevention and treatment in patients after cystectomy for invasive bladder cancer. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 2006;87(5):323–31. (In Russ.)].
27. Stier D.M., Greenfield S., Lubeck D.P. et al. Quantifying comorbidity in a disease-specific cohort: adaptation of the total illness burden index to prostate cancer. Urology 1999;54(3):424–9. DOI: 10.1016/s0090-4295(99)00203-4
28. Семенякин И.В. Хирургическая оптимизация деривации мочи после цистэктомии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 43 с. [Semenyakin I.V. Surgical optimization of urine derivation after cystectomy. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2014. 43 p. (In Russ.)].
29. Лагутин Г.В. Эндовидеохирургия при лечении гидронефроза у детей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 177 с. [Lagutin G.V. Endovideosurgery in the treatment of hydronephrosis in children. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2019. 177 p. (In Russ.)].
30. Van der Aa F., Joniau S., van den Branden M., van Poppel H. Metabolic changes after urinary diversion. Adv Urol 2011; 2011:764325. DOI: 10.1155/2011/764325
31. Назаров Т.Х. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения мочекаменной болезни. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009. Доступно по: http://androurolog.com/sovremennye-aspekty-patogeneza-diag. [Nazarov T.Kh. Modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment of urolithiasis. Dis. ... doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 2009. Available at: http://androurolog.com/sovremennye-aspekty-patogeneza-diag. (In Russ.)].
32. Bissada N.K., Herschorn S., Elzawahri A. et al. Urinary conduit formation using retubularized bowel from continent urinary diversion or intestinal augmentations: I. A multi-institutional experience. Urology 2004;64(3):485–7. DOI: 10.1016/j.urology.2004.04.076
33. Kamidono S., Oda Y., Ogawa T. Clinical study of urinary diversion. II: review of 41 ileocolic conduit cases, their complications and long term (6~9 years) follow-up Nishinihon. J Urol 1985;47(2):415–42.
34. Vasdev N., Moon A., Thorpe A.C. Metabolic complications of urinary intestinal diversion. Indian J Urol 2013;29(4):310–5. DOI: 10.4103/0970-1591.120112
35. Kawakita M., Arai Y., Shigeno C. et al. Bone demineralization following urinary intestinal diversion assessed by urinary Pyridium cross-links and dual energy x-ray absorptiometry. J Urol 1996;156(2 Pt 1):355–9. DOI: 10.1097/00005392-199608000-00006
36. Lim S. Metabolic acidosis. Acta Med Indones 2007;39(3):145–50.
37. Kim K.H., Yoon H.S., Yoon H. et al. Risk factors for developing metabolic acidosis after radical cystectomy and ileal neobladder. PLoS One 2016; 11(7):e0158220. DOI: 10.1371/journal.pone.0158220
38. Черний В.И., Шлапак И.П., Георгиянц М.А. и др. Этиология, патогенез и интенсивная терапия метаболического ацидоза. Медицина неотложных состояний 2016;6(77): 153–66. [Cherniy V.I., Shlapak I.P., Georgiyants M.A. et al. Etiology, pathogenesis and intensive therapy of metabolic acidosis. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency Medicine 2016;6(77):153–66. (In Russ.)].
39. Fujisawa M., Gotoh A., Hara I. et al. Diverse patterns of acid-base abnormalities associated with a modified sigmoid neobladder. Urol Res 2002;30(3):153–8. DOI: 10.1007/s00240-002-0257-2
40. Studer U.E., Danuser H., Merz V.W. et al. Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. J Urol 1995;154(1):49–56.
41. Строганов А.Б. Клинико-экспериментальное обоснование выбора метода деривации мочи и реконструкции мочевого резервуара. Дис. ... д-ра мед.

наук. Саратов, 2010. 34 с. [Stroganov A.B. Clinical and experimental substantiation of the choice of the method of urine derivation and reconstruction of the urinary reservoir. Dis. ... doctor of medical sciences. Saratov, 2010. 34 p. (In Russ.)].
42. Фадеев В.А. Артифициальный мочевой пузырь. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2011. 46 с. [Fadeev V.A. The artificial bladder. Dis. ... doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 2011. 46 p. (In Russ.)].
43. Kristjansson A., Davidsson T., Mansson W. Metabolic alterations at different levels of renal function following continent urinary diversion through colonic segments. J Urol 1997;157(6):2099–103.
44. Qin S., Wang S., Wang X., Wang J. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of urolithiasis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018;97(35):e12092. DOI: 10.1097/MD.0000000000012092
45. Krajewski W., Piszczek R., Krajewska M. et al. Urinary diversion metabolic complications underestimated problem. Adv Clin Exp Med 2014;23(4):633–8. DOI: 10.17219/acem/28251
46. Furrer M.A., Kiss B., Wüthrich P.Y. et al. Long-term outcwith an afferent tubular segment for heterotopic continent continent urinary diversion: a longitudinal single-centre study. Eur Urol Focus 2021;7(3):629–37. DOI: 10.1016/j.euf.2020.06.009
47. Terai A., Ueda T., Kakehi Y. et al. Urinary calculi as a late complication of the Indiana continent urinary diversion: comparison with the Kock pouch procedure. J Urol 199;155(1):66–8.

**Вклад авторов**
М.Ю. Просянников, А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, Б.Я. Алексеев, А.В. Сивков: идея и разработка дизайна, научное редактирование текста;
И.М. Шевчук: редактирование текста;
Д.А. Войтко: сбор материала, написание научной публикации;
Н.В. Анохин: сбор материала.
**Authors' contributions**
M.Yu. Prosyannikov, A.D. Kaprin, O.I. Apolikhin, B.Ya. Alekseev, A.V. Sivkov: idea and design development, scientific text editing;
I.M. Shevchuk: text editing;
D.A. Voytko: collecting of material, writing a scientific publication;
N.V. Anokhin: collection of material.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
М.Ю. Просянников / M.Yu. Prosyannikov: https://orcid.org/0000-0003-3635-5244
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: https://orcid.org/0000-0001-8784-8415
О.И. Аполихин / O.I. Apolikhin: https://orcid.org/0000-0003-0206-043X
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: https://orcid.org/0000-0002-3398-4128
А.В. Сивков / A.V. Sivkov: https://orcid.org/0000-0001-8852-6485
И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: https://orcid.org/0000-0002-6877-0437
Д.А. Войтко / D.A. Voytko: https://orcid.org/0000-0003-1292-1651
Н.В. Анохин / N.V. Anokhin: https://orcid.org/0000-0002-4341-4276

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.
**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 24.02.2022. **Принята к публикации:** 25.04.2022.
**Article submitted:** 24.02.2022. **Accepted for publication:** 25.04.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-198-205

CC BY 4.0

# Частичная и полная спонтанная регрессия семиномы яичка: клинические наблюдения

**В.С. Суркова[1], Н.Н. Волченко[1], В.А. Буракова[1], А.М. Лаврова[1], Ф.С. Ашырова[1, 2], Г.Г. Хакимова[3, 4]**

*[1]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;*
*[2]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;*
*[3]Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии; Республика Узбекистан, 100070 Ташкент, ул. Богистон, 1;*
*[4]кафедра онкологии, детской онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института; Республика Узбекистан, 100140 Ташкент, ул. Богишамол, 223*

**Контакты:** Виктория Сергеевна Суркова *sidorencko.tori@gmail.com*

Спонтанная регрессия опухоли – редкое явление, при котором происходит полная или частичная регрессия первичной опухоли, клинически проявляющееся метастатическими поражениями. В статье описаны 2 клинических случая. В 1-м наблюдении частичная спонтанная регрессия семиномы яичка выявлена при биопсии надключичного лимфатического узла. У 34-летнего мужчины была проведена паховая орхифуникулэктомия. По результатам гистологического исследования на фоне множественных комплексов внутриканальцевой герминогенно-клеточной неоплазии *in situ* выявлены небольшие очаги инвазивного роста и инволюции, указывающие на спонтанно регрессировавшую опухоль яичка. Во 2-м клиническом случае полная спонтанная регрессия семиномы яичка выявлена при биопсии образования пахового канатика у пациента 52 лет. По результатам гистологического исследования операционного материала, полученного при паховой орхифуникулэктомии, в ткани яичка на фоне выраженного фиброза стромы с пролиферацией клеток Лейдига отмечались атрофичные семенные канальцы, в части которых имелись комплексы внутриканальцевой герминогенно-клеточной неоплазии *in situ*.

**Ключевые слова:** спонтанная регрессия опухоли, герминогенная опухоль, семинома, метастазирование, внутриканальцевая герминогенно-клеточная неоплазия *in situ*, PLAP, CD117, CD30

**Для цитирования:** Суркова В.С., Волченко Н.Н., Буракова В.А. и др. Частичная и полная спонтанная регрессия семиномы яичка: клинические наблюдения. Онкоурология 2022;18(2):198–205. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-198-205

## Partial and complete spontaneous regression of testicular seminoma: clinical cases

***V.S. Surkova[1], N.N. Volchenko[1], V.A. Burakova[1], A.M. Lavrova[1], F.S. Ashyrova[1, 2], G.G. Khakimova[3, 4]***

*[1]P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;*
*[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;*
*[3]Tashkent City Branch, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology; 1 Bogiston St., Tashkent 100070, Republic of Uzbekistan;*
*[4]Department of Oncology, Pediatric Oncology, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223 Bogishamol St., Tashkent 100140, Republic of Uzbekistan*

**Contacts:** Viktoriya Sergeevna Surkova *sidorencko.tori@gmail.com*

Spontaneous tumour regression is a rare phenomenon in which there is a complete or partial regression of the primary tumour, clinically manifested by metastatic lesions. We report a case of a 34-year-old male with partial spontaneous regression of testicular seminoma detected by a supraclavicular lymph node biopsy. He underwent inguinal orchifunicolectomy. Based on the results of histological examination, against the background of multiple complexes of intratubular germ cell neoplasia *in situ*, foci of invasive growth and involution were identified, indicating a spontaneously regressing testicular tumour. We report the second case of a 52-year-old male with total spontaneous regression of testicular seminoma detected by a spermatic cord biopsy. Based on the results of histological examination, against

fibrosis and proliferation of Leydig cells, there are atrophy of seminiferous tubules and complexes of intratubular germ cell neoplasia *in situ* in part of them.

**Keywords:** spontaneous tumour regression, germ cell tumour, seminoma, metastasis, intratubular germ cell neoplasia *in situ*, PLAP, CD117, CD30

**For citation:** Surkova V.S., Volchenko N.N., Burakova V.A. et al. Partial and complete spontaneous regression of testicular seminoma: clinical cases. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):198–205. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-198-205

## Введение

Спонтанная регрессия опухоли определяется как полное или частичное, постоянное или временное исчезновение злокачественного заболевания без какого-либо лечения [1, 2]. В литературе сообщается о спонтанной регрессии различных опухолей, таких как меланома, нейробластома, тимома и др. [1, 3]. Этиопатогенез регрессии до конца неясен, и считается, что около 5 % всех герминогенных опухолей яичка подвергаются спонтанной регрессии [4] и чаще всего клинически проявляются метастазами, которые могут обнаруживаться в забрюшинных, средостенных, надключичных, шейных и подмышечных лимфатических узлах, легком и печени [5]. Многие случаи расценивались как первичные внегонадные герминогенные опухоли, но в большинстве ретроспективных исследований обнаружены признаки спонтанной регрессии первичного новообразования яичка [6]. Поэтому в настоящее время все внегонадные герминогенные опухоли должны рассматриваться как вторичные, пока не доказано обратное.

Мы представляем 2 наблюдения частичной спонтанной регрессии семиномы яичка: у пациента с метастазами в ретроперитонеальных и надключичных лимфатических узлах и у пациента с метастатическим поражением семенного канатика.

## Клинический случай 1

***Пациент,*** *34 лет, был госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в связи с почечной коликой. При ультразвуковом исследовании обнаружено увеличение забрюшинных лимфатических узлов до 9,5 см.*

*По данным магнитно-резонансной томографии выявлено наличие конгломерата измененных забрюшинных лимфатических узлов размером 100 × 50 × 50 мм и увеличенного надключичного лимфатического узла слева, что также было подтверждено при проведении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией. По данным ультразвукового исследования в левом яичке обнаружено образование размером 11 × 8 мм. Уровень лактатдегидрогеназы на этом этапе составлял 573 Ед/л.*

*По результатам тотальной биопсии подключичного лимфатического узла с последующим иммуногистохимическим исследованием был диагностирован метастаз классической семиномы.*

*При осмотре в левом яичке обнаружено образование каменистой плотности размером 2 см. Из анамнеза известно, что в раннем возрасте у пациента наблюдался крипторхизм, по поводу которого в 1990 г. было проведено низведение яичка.*

*Пациенту была выполнена левосторонняя паховая орхифуникулэктомия. При макроскопическом исследовании препарата в области хвоста придатка, очагово замещая ткань яичка, определялся участок разрастания плотной белесовато-желтой ткани волокнистого вида размером 2,5 × 1,4 × 1 см, с относительно четкими границами. Послеоперационный материал исследовали тотально. При проведении гистологического исследования удаленного препарата в ткани яичка на фоне множественных комплексов внутриканальцевой герминогенно-клеточной неоплазии in situ (рис. 1, а), массивных очагов фиброза с гиалинозом (рис. 1, б), склерозирования части канальцев определялся небольшой очаг диаметром до 1 см, с инвазивным ростом типичной семиномы (рис. 2), с умеренно выраженной диффузной интратуморальной лимфоидной инфильтрацией.*

*При проведении повторного иммуногистохимического исследования операционного материала выявлены положительная реакция с антителами к CD117 и PLAP (рис. 3, а, б) и отсутствие реакции опухолевых клеток с антителами к CD30 (рис. 3, в).*

*Окончательный патологоанатомический диагноз: типичная семинома яичка с обширными очагами спонтанного регресса с метастазами в надключичном лимфатическом узле слева, забрюшинных лимфатических узлах.*

## Клинический случай 2

***Пациент,*** *52 лет, считает себя больным с марта 2021 г., когда впервые самостоятельно обнаружил уплотнение в правой паховой области. Пациент обратился в лечебное учреждение по месту жительства, где ему была выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза, по данным которой выявлено образование правого семенного канатика. Проведена биопсия образования, по результатам планового гистологического и иммуногистохимического исследований морфологическая картина соответствовала метастазу герминогенной опухоли, представленной типичной семиномой. На 18.05.2021 уровень β-хорионического гонадотропина человека составлял <1,20 мМЕ/мл, α-фетопротеина – 1,43 МЕ/мл.*

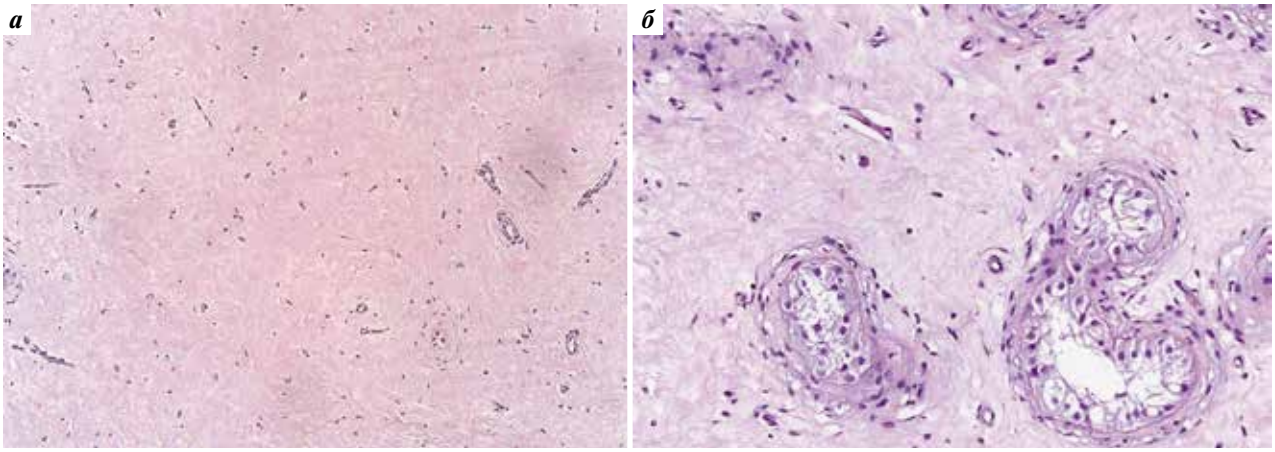



**Рис. 1.** *Гистологическое исследование послеоперационного материала (окраска гематоксилином и эозином): а – массивное разрастание бесклеточной соединительной ткани в яичке (×100); б – комплексы внутриканальцевой герминогенно-клеточной неоплазии in situ (×200)*
**Fig. 1.** *Histological pattern (hematoxylin and eosin staining): a – extensive zones of fibrosis tissue's emergences in the testicular stroma (×100); б – complexes of germ cell neoplasia in situ in testis (×200)*

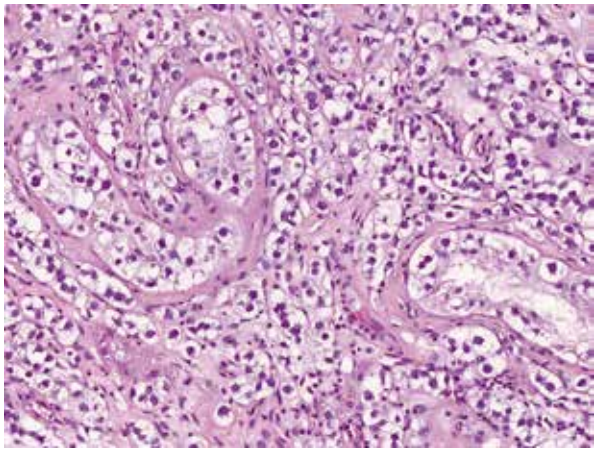


**Рис. 2.** *Гистологическое исследование послеоперационного материала: небольшой очаг инвазивного роста типичной семиномы (окраска гематоксилином и эозином, ×200)*
**Fig. 2.** *Histological pattern: the minor focus of invasive typical seminoma (hematoxylin and eosin staining, ×200)*

*По данным ультразвукового исследования от июля 2021 г. отмечались незначительное уменьшение размера правого яичка, выраженная гетерогенность его структуры с наличием множества гипоэхогенных мелких включений. Правый семенной канатик значительно утолщен на протяжении 10 см, с выраженной гетерогенной структурой.*

*В МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале НМИЦ радиологии пациенту была выполнена орхифуникулэктомия справа. При макроскопическом исследовании на разрезе в ткани яичка узловые образования не определялись. Семенной канатик тотально замещен разрастанием белесовато-серой ткани опухолевого вида с очагами кровоизлияний. Послеоперационный материал яичка исследован тотально. При проведении планового гистологического исследования в ткани яичка отмечались атрофия семенных канальцев со снижением их количества за счет фиброзирования стромы, гиперплазия клеток Лейдига с формированием единичных скоплений. В части семенных канальцев определялась внутриканальцевая герминогенно-клеточная неоплазия (рис. 4).*

*В толще жировой клетчатки, окружающей семенной канатик, определялся инфильтративный рост опухоли гнездного и трабекулярного строения, состоящей из полиморфных опухолевых клеток с необильной эозинофильной цитоплазмой, четкими межклеточными границами, крупными преимущественно округлыми ядрами. Строма опухоли фиброзирована, с выраженной лимфоидной инфильтрацией с формированием лимфоидных скоплений с герминативными центрами. В опухоли отмечались небольшие очаги некроза, периневральный и периваскулярный рост (рис. 5). Семявыносящий проток интактен.*

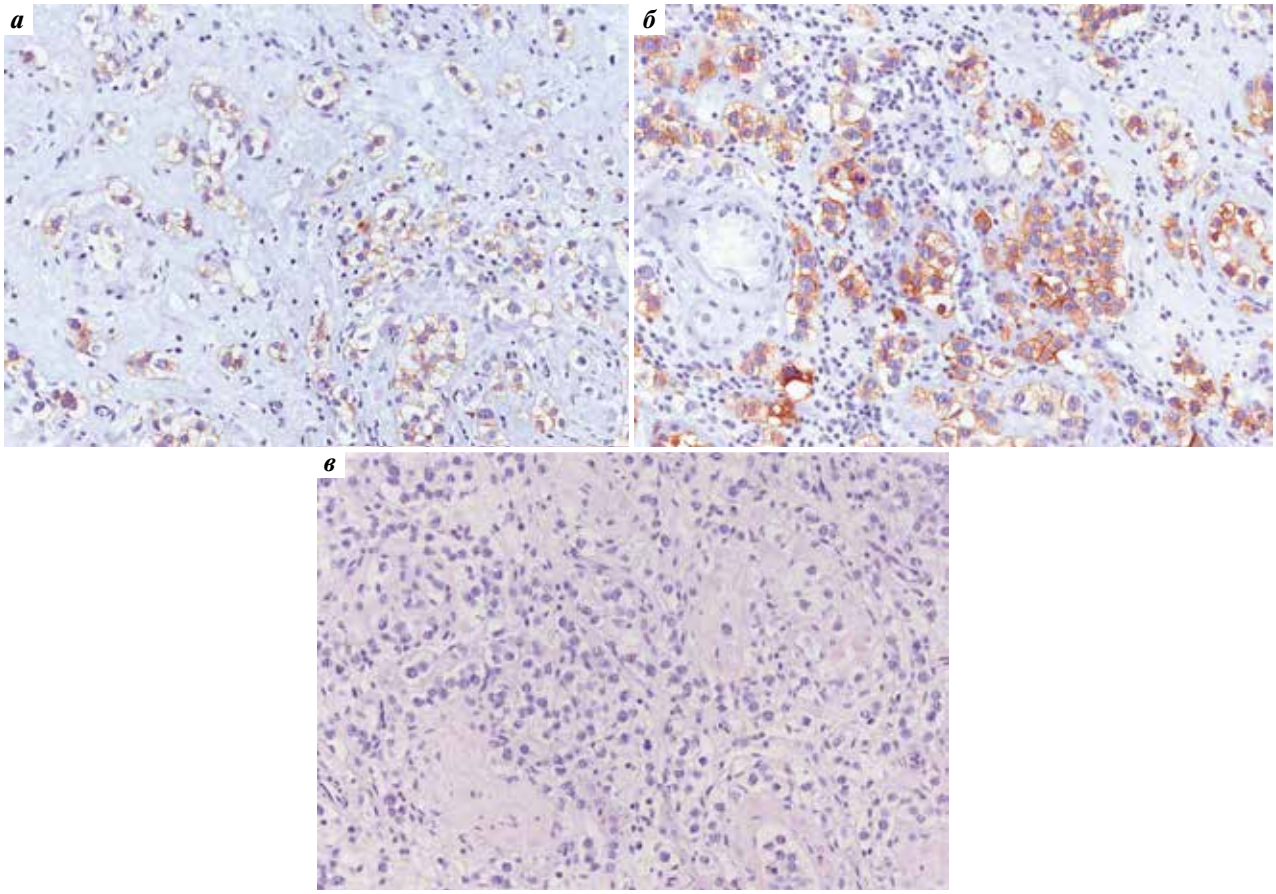



**Рис. 3.** *Иммуногистохимическое исследование (×200): а – CD117-положительная мембранная экспрессия в опухолевых клетках; б – PLAP-положительная мембранная экспрессия в опухолевых клетках; в – отрицательная экспрессия CD30*
**Fig. 3.** *Immunohistochemical pattern (×200): а – CD117-positive membrane staining in tumour cells; б – PLAP-positive membrane staining in tumour cells; в – CD30-negative staining in tumour cells*

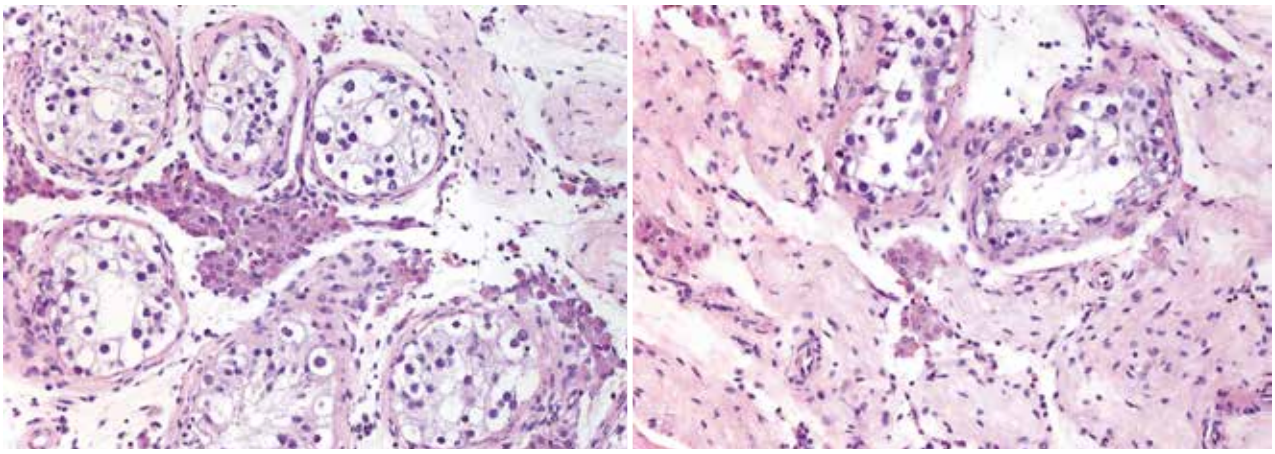


**Рис. 4.** *Гистологическое исследование послеоперационного материала: атрофия семенных канальцев со снижением их количества за счет фиброзирования стромы, гиперплазия клеток Лейдига с формированием единичных скоплений (окраска гематоксилином и эозином, ×200)*
**Fig. 4.** *Histological pattern: there are atrophy of seminiferous tubules with decreasing of their amount due to stromal fibrosis, hyperplasia of Leydig cells with forming of rare cluster in testicular tissue (hematoxylin and eosin staining, ×200)*

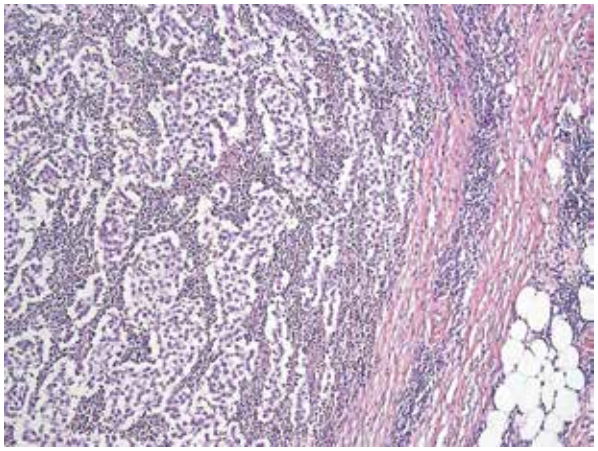


**Рис. 5.** *Гистологическое исследование послеоперационного материала: инфильтративный рост типичной семиномы в толще жировой клетчатки, окружающей семенной канатик (окраска гематоксилином и эозином, ×100)*
**Fig. 5.** *Histological pattern: infiltrative growth of typical seminoma in fatty tissue surrounding the spermatic cord (hematoxylin and eosin staining, ×100)*

*При проведении планового иммуногистохимического исследования в клетках опухоли семенного канатика отмечались положительная реакция с CD117 (рис. 6), отрицательная реакция с PLAP.*

*Окончательный патологоанатомический диагноз: спонтанный регресс типичной семиномы в ткани яичка, метастатическое поражение правого семенного канатика.*

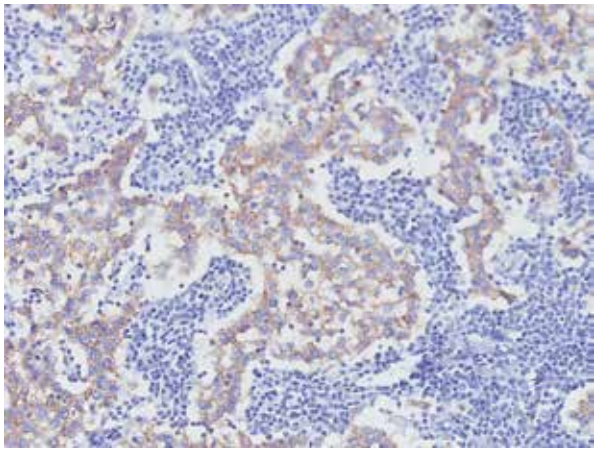


**Рис. 6.** *Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD117: положительная мембранная экспрессия в опухолевых клетках (×200)*
**Fig. 6.** *Immunohistochemical pattern: CD117-positive membrane staining in tumour cells (×200)*

*В обоих случаях выполнено иммуногистохимическое исследование с CD4 и CD8. В первом случае в лимфоидных инфильтратах превалировали CD4-положительные клетки (рис. 7, а, б), во втором – CD8-положительные клетки, расположенные преимущественно периканаликулярно (рис. 7, в, г), что может предполагать иммунологический характер регресса опухоли.*

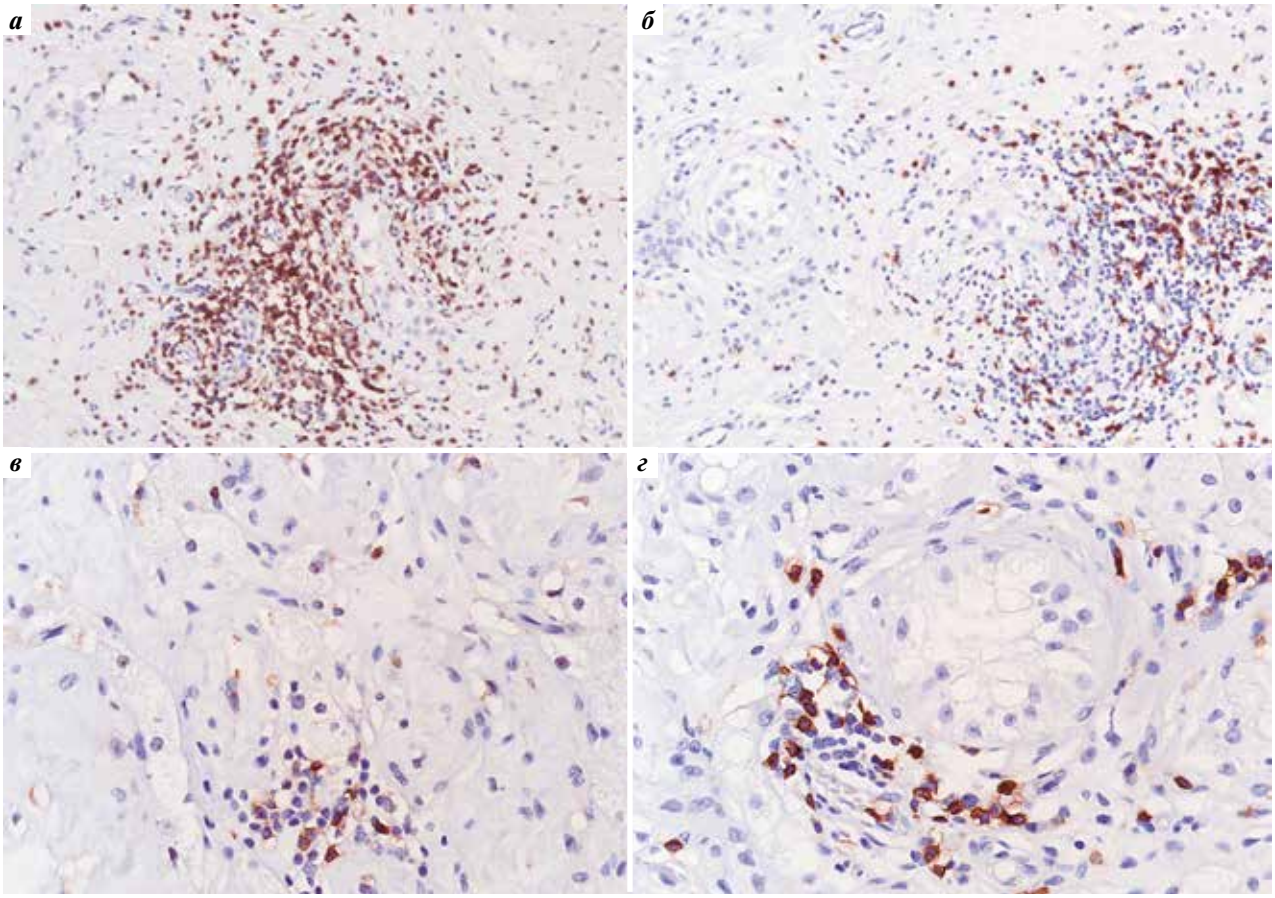



**Рис. 7.** *Иммуногистохимическое исследование с CD4 и CD8: а, б – клинический случай 1 (×200): а – CD4-положительные клетки в лимфоидных инфильтратах, б – CD8-положительные клетки в лимфоидных инфильтратах; в, г – клинический случай 2 (×400): в – CD4-положительные клетки в лимфоидных инфильтратах, г – CD8-положительные клетки в лимфоидных инфильтратах*

**Fig. 7.** *Immunohistochemical pattern with CD4 and CD8: а, б – case report 1 (×200): а – CD4-positive membranous staining in lymphoid infiltration, б – CD8-positive membranous staining in lymphoid infiltration; в, г – case report 2 (×400): в – CD4-positive membranous staining in lymphoid infiltration, г – CD8-positive membranous staining in lymphoid infiltration*

*На сегодняшний день в первом случае проведено 3 курса химиотерапии, которые пациент перенес удовлетворительно. В марте 2021 г. выполнена забрюшинная лимфаденэктомия, по результатам планового гистологического исследования во всех 8 исследованных лимфатических узлах отмечались обширные участки некроза с разрастанием грануляционной и соединительной ткани, скопления гемосидерофагов, пенистых клеток, единичные гигантские многоядерные клетки типа «клеток инородных тел», что соответствует полному морфологическому регрессу опухоли. Во втором случае проведено 2 курса химиотерапии карбоплатином, которые пациент перенес удовлетворительно.*

## Обсуждение

Опухоли яичек – наиболее распространенное злокачественное новообразование у молодых мужчин в возрасте от 15 до 44 лет [7]. В свою очередь, среди опухолей яичка чаще встречаются герминогенные опухоли [8], из которых 60–65 % составляют семиномы [9, 10].

Спонтанная регрессия опухоли яичка определяется как опухоль, которая полностью или частично регрессировала без какого-либо вмешательства, оставляя после себя четко отграниченный очаг фиброза в паренхиме яичка с остатками опухоли или без них, с наличием или отсутствием метастазов [11]. В большинстве таких случаев экстрагонадный компонент выявляется в забрюшинном пространстве, средостении, легком, желудке и других локализациях, в том числе в предстательной железе, надключичной области и области головы и шеи [12].

Следует отметить, что первичные внегонадные герминогенные опухоли встречаются редко и составляют, по разным данным, от 1 до 5 % всех герминогенных опухолей [2, 8, 13]. Как следствие, большая часть экстрагонадных герминогенно-клеточных опухолей, встречающихся в современной клинической практике, обычно являются метастазами из не проявляющихся клинически первичных опухолей яичек [13].

Наиболее распространенные первичные симптомы спонтанно регрессирующих опухолей яичка абдоми-

нальные (53 %) и поясничные (43 %). Другие проявления включают снижение массы тела, боль в спине и лихорадку. Определяемые опухолевые узлы, запор, одышка и задержка мочи возникают позже [14].

Впервые феномен спонтанного регресса первичной опухоли яичка, характеризующейся фиброзным рубцом в яичке у мужчины с диссеминированной хориокарциномой, был описан в 1927 г. P. Prym [15]. Ранее хориокарцинома считалась наиболее склонной к регрессу, но результаты исследований последних лет демонстрируют, что чаще всего подвергается спонтанной резорбции семинома, за исключением сперматоцитарного типа. Тератомы же относятся к гистологической группе с наименьшей вероятностью регресса [6, 11].

Механизм регресса первичной опухоли яичка неясен, но было высказано предположение, что регресс является результатом иммунологических или ишемических изменений. Одна из гипотез предполагает, что опухолевые антигены могут распознаваться после многократного воздействия цитотоксическими Т-лимфоцитами, которые вызывают гибель опухолевых клеток и замещение фиброзом. Эта гипотеза об иммунологическом механизме в регрессии первичной опухоли яичка после метастазирования, а также ее терапевтические последствия не доказаны, но их следует учитывать. Согласно другой теории, регресс опухоли происходит из-за того, что первичная опухоль недостаточно кровоснабжается, что приводит к ее резорбции вследствие ишемии [2, 8, 16].

Ультразвуковое исследование считается методом выбора для оценки безболезненного пальпируемого образования яичек. Ультразвуковая визуализация регрессирующей опухоли яичка варьируется по внешнему виду от небольших участков гипо- или гиперэхогенности и/или очаговой кальцификации до полностью нормального или уменьшенного размера яичка [7].

Самые яркие гистологические признаки, которые помогают установить диагноз регрессии опухоли яичка, – четко отграниченный очаг фиброза и атрофия яичка со сморщенными и гиалинизированными канальцами. Эти изменения при наличии остаточной опухоли или данных о метастазах достаточно свидетельствует о регрессирующей первичной герминогенной опухоли яичка. Однако следует отметить, что сами по себе данные признаки не являются специфичными и могут возникать вследствие ишемии, травмы или инфекции.

Другие частые находки – комплексы внутриканальцевой герминогенно-клеточной неоплазии *in situ* и внутриканальцевые псаммомоподобные кальцинаты, которые в сочетании с четко очерченным очагом фиброза и атрофией яичка даже в отсутствие метастатического поражения могут свидетельствовать о регрессе опухоли. Также при гистологическом исследовании могут встречаться очаги некроза, опухолевые клетки-тени, лимфоплазмоцитарный инфильтрат, гемосидеринсодержащие макрофаги [4, 8, 11].

Крайне важно дифференцировать первичные экстрагонадные герминогенные опухоли и регрессировавшие опухоли яичек, поскольку проведению химиотерапии препятствует гемато-тестикулярный барьер, следовательно, лечение следует начинать с орхиэктомии с последующим проведением стандартной химиотерапии на основе цисплатина [7, 17, 18]. Неправильная постановка диагноза первичной внегонадной герминогенной опухоли подразумевает отсутствие лечения первичного очага в яичке и, таким образом, из-за отсутствия ответа на системное лечение из-за гемато-тестикулярного барьера может явиться причиной дальнейшего прогрессирования и развития рецидивов.

## Заключение

Для достижения удовлетворительного результата лечения крайне важно дифференцировать опухоли яичка со спонтанной регрессией и истинные внегонадные герминогенные опухоли, поскольку в случае опухоли яичка с инволюцией на первом этапе необходимо удаление первичного образования, в отличие от истинных внегонадных герминогенных опухолей, при которых лечение начинают с полихимиотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cole W.H., Everson T.C. Spontaneous regression of cancer: preliminary report. Ann Surg 1956;144(3):366–83. DOI: 10.1097/00000658-195609000-00007
2. Вылегжанин Н.И. О спонтанной регрессии злокачественных опухолей. Казанский медицинский журнал 1971;52(5):11–9. [Vylegzhanin N.I. On spontaneous regression of malignant tumours. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 1971;52(5):11–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/kazmj61549
3. Zito G., Saotome I., Liu Z. et al. Spontaneous tumour regression in keratoacanthomas is driven by Wnt/retinoic acid signalling cross-talk. Nat Commun 2014;5:1–13. DOI: 10.1038/ncomms4543
4. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M. et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th edn. IARC: Lyon, 2016.
5. Fabre E., Jira H., Izard V. et al. “Burned-out” primary testicular cancer. BJU Int 2004;94(1):74–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04904.x
6. Astigueta J.C., Abad-Licham M.A., Agreda F.M. et al. Spontaneous testicular tumor regression: case report and historical review. Ecancermedical-science 2018;12:888. DOI: 10.3332/ecancer.2018.888
7. Simon M.A., Iyer S., Goyal G., Chhabra S. Rare presentation of burned-out testicular. Radiol Case Rep. 2020;15(9):1650–3. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.06.055

8. Sahoo P.K., Mandal P.K., Mukhopadhyay S., Nath Basak S. Burned out seminomatous testicular tumor with retroperitoneal lymph node metastasis: a case report. Indian J Surg Oncol 2013;4(4):390–2. DOI: 10.1007/s13193-012-0207-6
9. Kontos S., Doumanis G., Karagianni M. et al. Burned-out testicular tumor with retroperitoneal lymph node metastasis: a case report. J Med Case Rep 2009;3:8705. DOI: 10.4076/1752-1947-3-8705
10. Буланов А.А. Современная тактика лечения больных семиномой. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 52 с. [Bulanov A.A. Modern tactics of treatment of patients with seminoma. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2018. 52 p. (In Russ.)].
11. Balzer B.L., Ulbright T.M. Spontaneous regression of testicular germ cell tumors. Am J Surg Pathol 2006;30(7):858–65. DOI: 10.1097/01.pas.0000209831.24230.56
12. Nishisho T., Sakaki M., Miyagi R. et al. Burned-out seminoma revealed by solitary rib bone metastasis. Skeletal Radiol 2017;46(10):1415–20. DOI: 10.1007/s00256-017-2701-y
13. Coulier B., Lefebvre Y., de Visscher L. et al. Metastases of clinically occult testicular seminoma mimicking primary extragonadal retroperitoneal germ cell tumors. JBR-BTR 2008;91(4):139–44.
14. Tasu J.P., Faye N., Eschwege P. et al. Imaging of burned-out testis tumor. J Ultrasound Med 2003;22(5):515–21. DOI: 10.7863/jum.2003.22.5.515
15. Prym P. Spontanheilung eines bösartigen, wahrscheinlich chorionepitheliomatösen Gewächses im Hoden. Virchows Archiv Für Pathologische Anatomie Und Physiologie Und Für Klinische Medizin 1927;265(2):239–58. [Prym P. Spontaneous healing of a malignant, probably chorionepitheliomatous growth in the testicle. Virchow's Archives of Pathological Anatomy and Physiology and of Clinical Medicine 1927;265(2): 239–58. (In German)]. DOI: 10.1007/BF01894164
16. Mosillo C., Scagnoli S., Pomati G. et al. Burned-out testicular cancer: really a different history? Case Rep Oncol 2017;10(3):846–50. DOI: 10.1159/000480493
17. Perimenis P., Athanasopoulos A., Geraghty J., Macdonagh R.U. Retroperitoneal seminoma with "burned-out" phenomenon in the testis. Int J Urol 2005;12(1):115–6 DOI: 10.1111/j.1442-2042.2004.00987.x
18. Трякин А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению герминогенных опухолей у мужчин. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018;8:471–92. Доступно по: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-33.pdf. [Tryakin A.A., Gladkov O.A., Matveev V.B. et al. Practical recommendations for the drug treatment of germ cell tumors in men. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekommendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines #3s2, 2018;8:471–92. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-471-492

**Вклад авторов**
В.С. Суркова, В.А. Буракова, А.М. Лаврова: анализ данных литературы, написание статьи, редактирование статьи, проведение морфологического и иммуногистохимического исследований;
Н.Н. Волченко: финальное редактирование статьи, проведение морфологического и иммуногистохимического исследований;
Ф.С. Ашырова, Г.Г. Хакимова: анализ данных литературы, редактирование статьи.
Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.
**Authors' contributions**
V.S. Surkova, V.A. Burakova, A.M. Lavrova: analysis of literature data, article writing, article editing, conducting morphological and immunohistochemical researches;
N.N. Volchenko: article final editing, conducting morphological and immunohistochemical researches;
F.S. Ashyrova, G.G. Khakimova: analysis of literature data, article editing.
All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
В.С. Суркова / V.S. Surkova: https://orcid.org/0000-0002-2674-0416
Н.Н. Волченко / N.N. Volchenko: https://orcid.org/0000-0002-4873-4455
В.А. Буракова / V.A. Burakova: https://orcid.org/0000-0001-8968-360X
А.М. Лаврова / A.M. Lavrova: https://orcid.org/0000-0002-8668-6108
Ф.С. Ашырова / F.S. Ashyrova: https://orcid.org/0000-0002-1152-0058
Г.Г. Хакимова / G.G. Khakimova: https://orcid.org/0000-0002-4970-5429

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.
**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
**Compliance with patient rights.** The patients gave written informed consent to the publication of their data.

**Статья поступила:** 02.11.2021. **Принята к публикации:** 12.06.2022.
**Article submitted:** 02.11.2021. **Accepted for publication:** 12.06.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-206-210

CC BY 4.0

# Саркома Юинга мочеточника: клинический случай

**З.А. Юрмазов, Н.А. Лушникова, Е.А. Усынин, Н.В. Безгодова, Е.Г. Григорьев**

*НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5*

**Контакты:** Захар Александрович Юрмазов *Pzahar76@gmail.com*

Саркома Юинга – высокоагрессивная злокачественная опухоль, часто поражающая кости скелета. Органы мочеполовой системы относятся к наиболее редким экстраоссальным локализациям саркомы Юинга. На сегодняшний день нет общепринятых рекомендаций по лечению пациентов с данной патологией. В настоящей статье представлен клинический случай диагностики и лечения саркомы Юинга мочеточника у мужчины 68 лет, который поступил в НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра с подозрением на опухоль мочевого пузыря. После завершенного комбинированного лечения, включившего хирургию и адъювантную химиотерапию, пациент длительное время остается без признаков местного рецидива и метастазирования.

**Ключевые слова:** саркома Юинга, примитивная нейроэктодермальная опухоль, мочеточник, хирургическое лечение, химиотерапия

**Для цитирования:** Юрмазов З.А., Лушникова Н.А., Усынин Е.А. и др. Саркома Юинга мочеточника: клинический случай. Онкоурология 2022;18(2):206–10. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-206-210

## Ewing's sarcoma of the ureter: a case report

***Z.A. Yurmazov, N.A. Lushnikova, E.A. Usynin, N.V. Bezgodova, E.G. Grigoriev***

*Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia*

**Contacts:** Zahar Aleksandrovich Yurmazov *Pzahar76@gmail.com*

Ewing's sarcoma is a highly aggressive malignant tumor that often affects the bones. Genitourinary organs are an exceedingly rare location of the Ewing's sarcoma. There are still no widely accepted treatment protocols for such patients. We report a rare case of Ewing's sarcoma of the ureter in a 68-year-old man who was admitted to the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. He was suspected of having a bladder tumor. After completing his treatment course which included surgery and adjuvant chemotherapy, the patient demonstrated no signs of local recurrence or metastasis for a long time.

**Keywords:** Ewing's sarcoma, primitive neuroectodermal tumor, ureter, surgery, chemotherapy

**For citation:** Yurmazov Z.A., Lushnikova N.A., Usynin E.A. et al. Ewing's sarcoma of the ureter: a case report. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):206–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-206-210

Примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNET) впервые была описана американским хирургом Артуром Стаутом в 1918 г. Первое описание саркомы Юинга дал в 1921 г. американский патологоанатом Джеймс Юинг. Он охарактеризовал ее как опухоль, состоящую из недифференцированных клеток длинных трубчатых костей. В 1973 г. M.N. Hart и K.M. Earle предложили считать PNET злокачественной мелкоклеточной круглоклеточной опухолью, происходящей из нервного гребня [1].

Поскольку PNET и саркома Юинга имеют одну и ту же хромосомную мутацию (примерно в 85 % случаев саркомы Юинга и PNET наблюдается специфическая сбалансированная транслокация t(11;22)(q24;q12)), в 2002 г. Всемирная организация здравоохранения определила PNET как семейство опухолей саркомы Юинга.

Таким образом, саркома Юинга – высокозлокачественная и крайне редкая мелкоклеточная опухоль

с клетками круглой формы различной степени нейроэктодермальной дифференцировки. Саркома Юинга обычно возникает у детей и подростков, в основном поражает кости или мягкие ткани, очень редко встречается в мочевыводящих путях [2].

Первое сообщение о саркоме Юинга в органах мочевыделительной системы было сделано в 1994 г. [3]. Чаще в литературе встречаются сообщения о саркоме Юинга, расположенной в почке или мочевом пузыре, случаи локализации данной опухоли в мочеточнике единичные (в англоязычной литературе опубликовано только 6 таких наблюдений). Диагноз сложно предположить заранее, как правило, он является неожиданной находкой на основании данных гистологического/иммуногистохимического исследования. Отмечается, что саркома Юинга экстраоссальных локализаций обладает большим потенциалом злокачественности, чаще метастазирует или рецидивирует на ранней стадии, чем костные формы [4]. У пациентов наблюдаются явные местные клинические признаки, для саркомы Юинга характерен короткий период выживания: 3-летняя общая выживаемость не превышает 60 %. Основным методом лечения экстраоссальной саркомы Юинга на сегодняшний день является комбинированная терапия, включающая хирургическое удаление опухоли с нео- и адъювантной химиотерапией и/или лучевую терапию [5].

### Клинический случай

***Пациент,*** *68 лет, обратился к онкологам по месту жительства в январе 2021 г. с жалобами на боли в поясничной области, эпизоды макрогематурии. Результат магнитно-резонансной томографии (МРТ): блок правой почки, уретерогидронефроз справа, опухоль мочевого пузыря с распространением на нижнюю треть правого мочеточника протяженностью до 10 см с инвазией в жировую клетчатку. По месту жительства пациенту была выполнена цистоскопия с забором биопсии. Гистологического заключения, подтверждающего злокачественный процесс, не получено (некротические массы).*

*В марте 2021 г. пациент самостоятельно обратился в НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра. На базе клиник НИИ онкологии было проведено дообследование: МРТ органов малого таза и забрюшинного пространства с контрастным усилением, спиральная компьютерная томография легких, сцинтиграфия костей скелета, общеклиническое обследование, по данным которых очагов метастазирования и противопоказаний к хирургическому лечению не выявлено. По результатам МРТ (21.03.2021) обнаружен массивный опухолевый очаг в проекции правого мочеточника с обширным местным распространением (рис. 1).*

*Коллегиально принято решение на первом этапе выполнить хирургическое лечение. Пациенту 26.03.2021 проведена операция в объеме: нефруретерэктомия справа, окончатая резекция мочевого пузыря с устьем правого мочеточника (рис. 2).*

*Несмотря на проведение тромбопрофилактики в полном объеме, послеоперационный период осложнился тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) мелких и средних ветвей (на 3-и сутки после операции), которая потребовала проведения интенсивной противотромботической терапии. Других ранних хирургических осложнений не наблюдалось.*

**Рис. 1.** *Магнитно-резонансная томограмма от 21.03.2021. Тазовый отдел мочеточника изменен за счет опухоли (указана стрелкой), циркулярно инфильтрирующей стенки, вероятно, сливающейся из нескольких узлов. Общая протяженность опухоли 160 мм с максимальным поперечным размером 27 мм. Структура мягкотканная, с ограничением диффузии, неоднородным накоплением парамагнетика. Вовлечено устье. Имеется сквозная инфильтрация на уровне S2–3. По контуру минимальное скопление жидкости в забрюшинном пространстве. Нельзя исключить инфильтрацию клетчатки. Опухоль обтурирует просвет, выше мочеточник расширен. Расширена чашечно-лоханочная система справа. Лимфатические узлы не изменены*

**Fig. 1.** *Magnetic resonance image dated March 21, 2021. The pelvic portion of the ureter is altered by the tumor (arrow) that circularly infiltrates the wall and presumably consists of several nodes. The total length of the tumor is 160 mm; maximum transverse size is 27 mm. It has a soft structure with limited diffusion and inhomogeneous accumulation of contrast agent. The orifice is affected by the tumor. There is a penetration at the S2–3 level. Minimal accumulation of fluid in the retroperitoneal space is observed along the contour. Soft tissue infiltration cannot be excluded. The tumor obstructs the lumen; above it, the ureter is dilated. Dilated pelvicalyceal system. Lymph nodes are intact*

**Рис. 2.** *Макропрепарат удаленной опухоли: а — пузырный компонент; б — правый мочеточник с устьем; в — гидротрансформация правой почки*
**Fig. 2.** *Gross specimen of the removed tumor: a — bladder component; б — right ureter with its orifice; в — hydronephrosis of the right kidney*

*Заключение гистологического исследования удаленного препарата: морфологическая картина с учетом иммунофенотипа опухоли и наличия транслокации гена EWSR1 (22q12) соответствует PNET/саркоме Юинга (ICD-O code 9364/3) нижней трети мочеточника, $G_3$, с распространением на угол мочевого пузыря; достоверных признаков сосудистой и невральной инвазии не обнаружено; уретерогидронефроз справа (рис. 3).*

*В связи с наличием ТЭЛА в раннем послеоперационном периоде, которая лимитировала выполнение специализированного лечения, коллегиально определена тактика лечения: при стабилизации общеклинических показателей и восстановлении легочной функции начать проведение системной химиотерапии с чередованием курсов IE (этопозид, ифосфамид) и VAC (винкристин, доксорубицин, циклофосфамид) 2–4 цикла в комбинации с дистанционной лучевой терапией на ложе удаленной опухоли.*

*Через 6 нед после ТЭЛА пациенту было продолжено специализированное лечение. В проведении лучевой терапии пациенту было отказано в связи с нарушением допустимых сроков послеоперационного периода. В условиях НИИ онкологии Томского национального исследовательского*

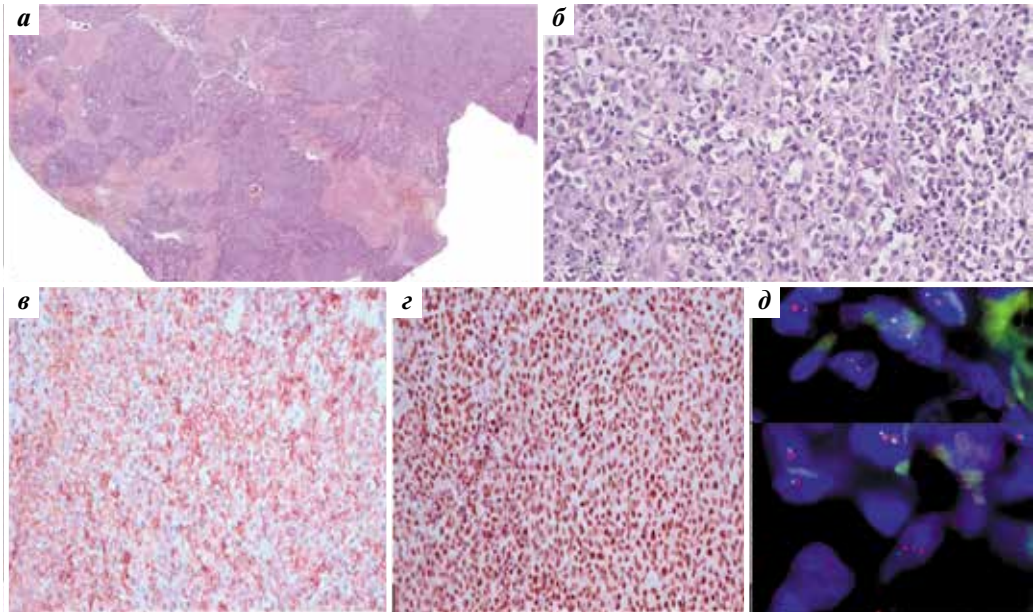



**Рис. 3.** *Морфологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли: а — опухоль солидного строения с крупные очагами некроза (×20, окраска гематоксилином и эозином); б — атипические клетки среднего размера, резко полиморфны, с полигональными нормохромными ядрами, крупными ядрышками, обильной слабо эозинофильной и оптически пустой цитоплазмой, большим количеством митозов (×200, окраска гематоксилином и эозином); в, г — в опухолевых клетках выявлена диффузная яркая мембранная экспрессия CD99 (в) и яркая ядерная экспрессия FLI-1 (г) (×200); д — реакция флуоресцентной гибридизации in situ на определение транслокации гена EWSR1 (22q12); количество клеток с разобщенным сигналом гена EWSR1 14,3 %*
**Fig. 3.** *Morphological and immunohistochemical examination of the tumor: a — solid tumor with large areas of necrosis (×20, hematoxylin and eosin staining); б — atypical highly polymorphic cells of medium size with polygonal normochromic nuclei, large nucleoli, abundant slightly eosinophilic and optically empty cytoplasm, and multiple mitoses (×200, hematoxylin and eosin staining); в, г — tumor cells demonstrate strong diffuse membrane expression of CD99 (в) and strong nuclear expression of FLI-1 (г) (×200); д — fluorescence in situ hybridization used to detect the EWSR1 (22q12) translocation; 14.3 % of cells demonstrate EWSR1 split signal*

**Рис. 4.** *Магнитно-резонансная томограмма от 17.12.2021. Состояние после комбинированного лечения, без признаков рецидива*
**Fig. 4.** *Magnetic resonance image dated December 17, 2021; examination after comprehensive treatment; no signs of relapse*

*медицинского центра в адъювантном режиме больному проведен курс химиотерапии по схеме IE (этопозид 100мг/м² + ифосфамид 1,8 г/м² на 1-й и 5-й дни цикла) с редукцией дозы на 25 % (в связи с хронической болезнью почек стадии IIIа). Лечение пациент перенес удовлетворительно с явлениями умеренной гематологической токсичности (лейкопения I степени). В последующем пациенту по месту жительства было проведено еще 5 курсов химиотерапии по схеме VAC (винкристин 1,5мг/м² в 1-й день + доксорубицин 75мг/м² в 1-й день + циклофосфамид 1200мг/м² в 1-й день) с редукцией дозы на 25 % с явлениями умеренной токсичности (нейтропения II степени, лейкопения II степени, анемия I степени, слабость I степени, тошнота I степени).*

*Через 2 мес после окончания химиотерапии было проведено контрольное обследование: МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, таза, остеосцинтиграфия, компьютерная томография органов грудной клетки. Признаков местного рецидива и метастазирования не выявлено (рис. 4).*

*В настоящее время (11 мес после удаления опухоли) пациент находится под динамическим наблюдением без признаков прогрессии, с сохранным соматическим статусом (ECOG 0), продолжает работать.*

## Обсуждение

Саркома Юинга, локализованная в мочеточнике, встречается крайне редко. Стандартного лечения данной патологии, основанного на доказательной медицине, не существует. Наиболее важной задачей является постановка точного диагноза в сочетании с активным лечением и тщательным наблюдением для улучшения прогноза и увеличения продолжительности выживания. Оптимальная хирургическая резекция важна для контроля над заболеванием. Общая 2-летняя выживаемость пациентов, перенесших операцию, составляет примерно 75 %, в то время как выживаемость пациентов без хирургического этапа не превышает 30 %. К сожалению, прогноз для пациентов с экстраоссальными формами саркомы Юинга остается неблагоприятным. Требуются дальнейшие исследования для определения механизмов развития заболевания и выработки на их основе эффективных подходов к лечению. Создание глобальной базы данных по этой редкой форме злокачественной опухоли также будет способствовать улучшению стратегий лечения и росту показателей выживаемости.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hart M.N., Earle K.M. Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. Cancer 1973;32(4):890–7. DOI: 10.1002/1097-0142(197310)32:4<890::aid-cncr2820320421>3.0.co;2-o
2. Charny C.K., Glick R.D., Genega E.M. et al. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the ureter: a case report and literature review. J Pediatr Surg 2000;35(9):1356–8. DOI: 10.1053/jpsu.2000.9333
3. Li X.X., Bi J.B. Ureteral Ewing's sarcoma in an elderly woman: a case report. World J Clin Cases 2019;7(20):3372–6. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i20.3372
4. Ewing sarcoma and undifferentiated small round cell sarcomas of bone and soft tissue treatment (PDQ®): health professional version. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002–2021.
5. Urasaki T., Nakano K., Tomomatsu J. et al. Adult genitourinary sarcoma: the era of optional chemotherapeutic agents for soft tissue sarcoma. Int J Urol 2021;28(1):91–7. DOI: 10.1111/iju.14417

**Вклад авторов**
З.А. Юрмазов, Н.А. Лушникова: диагностика, комбинированное лечение, контрольное обследование пациента, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Е.А. Усынин: диагностика, комбинированное лечение, контрольное обследование пациента, написание текста рукописи;
Н.В. Безгодова: проведение патологоанатомического исследования;
Е.Г. Григорьев: написание текста рукописи.

**Authors' contributions**
Z.A. Yurmazov, N.A. Lushnikova: performed diagnostics, comprehensive treatment, and follow-up examination of the patient, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
E.A. Usynin: performed diagnostics, comprehensive treatment, and follow-up examination of the patient, article writing;
N.V. Bezgodova: performed pathological examination;
E.G. Grigoriev: article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
З.А. Юрмазов / Z.A. Yurmazov: https://orcid.org/0000-0001-5629-8908
Н.А. Лушникова / N.A. Lushnikova: https://orcid.org/0000-0003-3643-0101
Е.А. Усынин / E.A. Usynin: https://orcid.org/0000-0001-7127-0188
Н.В. Безгодова / N.V. Bezgodova: https://orcid.org/0000-0001-8552-6041
Е.Г. Григорьев / E.G. Grigoriev: https://orcid.org/0000-0002-5715-5113

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.
**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 19.01.2022. **Принята к публикации:** 15.05.2022.
**Article submitted:** 19.01.2022. **Accepted for publication:** 15.05.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-211-216

CC BY 4.0

# Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак: клинический случай

**М.Г. Филиппова[1], Д.С. Михайленко[2, 3], И.В. Самойленко[1], Ю.С. Сергеев[3], Н.А. Козлов[1], И.А. Файнштейн[1], Е.А. Алексеева[2, 3]**

*[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;*
*[2]ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;*
*[3]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8*

**Контакты:** Дмитрий Сергеевич Михайленко *dimserg@mail.ru*

В настоящей работе представлено описание клинического случая наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, HLRCC) с новой мутацией у пациентки 25 лет, поступившей в клинику для диагностики и лечения в связи с множественными лейомиомами кожи и матки. В анамнезе у пациентки операции по удалению феохромоцитомы надпочечника и папиллярного рака почки. Проведены клинико-лабораторное обследование и медико-генетическое консультирование пациентки. Полимеразная цепная реакция и секвенирование по Сэнгеру экзонов 1–10 гена *FH* в ДНК из крови позволили выявить в экзоне 4 нонсенс-мутацию c.395_399del (p.L132*) в гетерозиготном состоянии и тем самым подтвердить диагноз HLRCC. Герминальная мутация c.395_399del у пациента с HLRCC описана нами впервые. Идентичная мутация выявлена у матери и сестры пациентки. По совокупности полученных результатов в семье проведено медико-генетическое консультирование, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению. Описанный нами случай может помочь генетикам, онкологам и другим специалистам ориентироваться в клинической гетерогенности HLRCC и генетической диагностике этого редкого наследственного онкологического синдрома.

**Ключевые слова:** наследственный лейомиоматоз и рак почки, герминальная мутация, секвенирование, клиническая гетерогенность, медико-генетическое консультирование

**Для цитирования:** Филиппова М.Г., Михайленко Д.С., Самойленко И.В. и др. Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак: клинический случай. Онкоурология 2022;18(2):211–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-211-216

## Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a case report

***M.G. Filippova[1], D.S. Mikhaylenko[2, 3], I.V. Samoylenko[1], Yu.S. Sergeev[3], N.A. Kozlov[1], I.A. Fainstein[1], E.A. Alekseeva[2, 3]***

*[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;*
*[2]Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;*
*[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia*

**Contacts:** Dmitry Sergeevich Mikhaylenko *dimserg@mail.ru*

This article presents a case report of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) with new mutation in a 25-year-old female patient admitted to the clinic for diagnosis and treatment due to multiple skin and uterus leiomyomas. The patient has a history of surgery to remove adrenal pheochromocytoma and papillary kidney cancer. Clinical and laboratory examination as well as medical genetic counseling of the patient were performed. We have detected the heterozygous c.395_399del (p.L132*) germline nonsense mutation in exon 4 of the *FH* gene using polymerase chain reaction/Sanger sequencing of exons 1–10 of this gene and confirmed the diagnosis of HLRCC. The mutation c.395_399del in a patient with HLRCC was described for the first time. The identical mutation was also found in the mother and sister of the patient. Based on the obtained results, medical genetic counseling was carried out in this family, recommendations were given for further oncological monitoring. The case report could be useful for geneticists, oncologists and other specialists to interpretate the clinical heterogeneity of HLRCC and improve the genetic diagnosis of this rare hereditary oncological syndrome.

**Keywords:** hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, germline mutation, sequencing, clinical heterogeneity, medical genetic counseling

**For citation:** Filippova M.G., Mikhaylenko D.S., Samoylenko I.V. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a case report. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):211–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-211-216

## Введение

В мире в 2018 г. было зарегистрировано 403 тыс. случаев рака почки (РП) и 175 тыс. смертей от этого заболевания, что позволяет считать его актуальной проблемой современной онкоурологии [1]. От 3 до 8 % случаев РП обусловлены наследственными онкологическими синдромами. Некоторые из них являются моногенными заболеваниями: синдром Хиппеля–Линдау, наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, HLRCC), синдром Берта–Хогга–Дюбе, наследственная папиллярная карцинома почки 1-го типа, связанная с мутациями *BAP1* предрасположенность к развитию опухолей. Прямая ДНК-диагностика и выявление патологической мутации в единственном гене-кандидате позволяют поставить окончательный диагноз заболевания, вследствие гено-фенотипических корреляций в ряде случаев – определить наиболее подверженные развитию опухолей органы-мишени, а также скорректировать тактику лечения и последующего наблюдения, исходя из высокого риска развития опухолей определенного типа на протяжении жизни и наличия специфической мишени для действия таргетных препаратов [2, 3].

HLRCC (OMIM 150800) – аутосомно-доминантный онкологический синдром с частотой 1 случай на 200 тыс. новорожденных, основным проявлением которого является развитие множественных лейомиом кожи и матки. Примерно у 15 % больных развиваются опухоли почки, представленные папиллярными карциномами 2-го типа, хотя зачастую опухоли имеют смешанное строение с присутствием тубулопапиллярного или кистозного компонента. Несмотря на то что РП не является основным проявлением HLRCC, манифестирует РП в молодом возрасте – в среднем до 40 лет [3, 4]. Вместе с тем высказывают предположение о недиагностированной доле случаев HLRCC в популяции, как и о неточной оценке частоты развития РП при HLRCC [5]. Опубликованные в 2021 г. данные свидетельствуют о том, что риск РП на протяжении жизни у больных HLRCC превышает 20 % [6, 7]. В качестве минимальных диагностических критериев, позволяющих поставить предварительный диагноз HLRCC, рассматривают множественные лейомиомы кожи и матки (у женщин) и семейную историю заболевания, а также сочетание лейомиом и РП [8]. HLRCC характеризуется выраженной клинической гетерогенностью, что затрудняет постановку диагноза только лишь на основании клинических данных и требует проведения молекулярно-генетической диагностики.

HLRCC развивается вследствие герминальных мутаций в гене-супрессоре *FH*, локализованном в области 1q43 и кодирующем фумаратгидратазу – фермент из цикла Кребса. Инактивирующие мутации *FH* приводят к недостаточности функции фумаратгидратазы, накоплению ее субстрата в клетке, ингибированию пролилгидроксилазы. Это способствует сдвигу энергетического метаболизма в сторону гликолиза и формированию в опухолевой клетке псевдогипоксии. На молекулярном уровне псевдогипоксия выражается в стабилизации индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF-1α). HIF-1α активирует экспрессию генов-мишеней, обеспечивающих функционирование клетки в условиях гипоксии, среди их продуктов есть и положительные регуляторы клеточного цикла: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), его рецепторы VEGFR1/2, рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGFR) и некоторые другие, гиперэкспрессия которых способствует неконтролируемой пролиферации мутантных клеток [4, 8].

## Клинический случай

***Пациентка,*** *25 лет, в 2020 г. обратилась в научно-консультативное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу множественных новообразований на коже плеч, левого предплечья и голеней (рис. 1).*

**Рис. 1.** *Множественные лейомиомы кожи у пациентки на руках (а) и ногах (б)*
**Fig. 1.** *Multiple skin leiomyomas in patient on the hands (a) and legs (б)*

*Из анамнеза известно, что в 2012 г. пациентке в возрасте 18 лет была выполнена адреналэктомия слева по поводу феохромоцитомы левого надпочечника. При контрольном обследовании в 2015 г. было выявлено два образования в правой почке, выполнена резекция правой почки, забрюшинная лимфодиссекция. Результат патологоанатомического исследования: узел в жировой клетчатке имеет строение феохромоцитомы; в лимфатическом узле метастаз феохромоцитомы; фрагмент фиброзной ткани с двумя узловыми разрастаниями опухоли из светлых клеток альвеолярного строения, гистологически отличных от метастазов феохромоцитомы; фрагмент почки с опухолевым узлом солидно-папиллярного строения.*

*При ультразвуковом исследовании органов малого таза в матке обнаружены множественные интерстициальные миоматозные узлы размерами от 0,4 до 5,1 см. Данные ультразвукового исследования почек: расположение обычное, контур четкий, неровный. Правая почка размером 13,4 × 7,2 см, паренхима однородная, толщиной до 2,2 см, с множественными кистами размерами от 0,9 до 5,2 см. Левая почка практически не визуализируется, сморщена. Результат патологоанатомического исследования новообразований кожи: мелкие полосовидные фрагменты кожи с дермальным узлом веретеноклеточной опухоли со светооптическими признаками гладкомышечной дифференцировки и слабой ядерной атипией – лейомимома (рис. 2).*

*В связи с верификацией диагноза синдрома HLRCC и наличием при первом послеоперационном патологоанатомическом исследовании от 2015 г. описания клеток, отличных от феохромоцитомы, в целях уточнения дифференцировки и определения органной принадлежности тубулопапиллярной опухоли почки было выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами к RCC, PanCK, CK7, CK20, PAX-8, хромогранину A. Заключение (05.04.2021): новообразование почки соответствует 2-му типу папиллярного почечно-клеточного рака G2 (по классификации ISUP/WHO (Международного общества урологических патологов/Всемирной организации здравоохранения)).*

*Установлен основной диагноз: множественный лейомиоматоз кожи и матки, почечно-клеточный рак правой почки в составе синдрома HLRCC; феохромоцитома левого надпочечника; состояние после адреналэктомии в 2012 г., резекции правой почки в 2015 г. Сопутствующие заболевания: вторично сморщенная левая почка; хроническая почечная недостаточность I степени; хронический нефрит; множественные кисты обоих почек; варикозная болезнь вен нижних конечностей.*

### Молекулярно-генетическое исследование и медико-генетическое консультирование

По данным семейного анамнеза у матери 44 лет имеются лейомиомы матки, поликистоз обеих почек и аналогичные образования на коже верхних конечностей, однако в меньшем количестве, чем у пробанда, появившиеся после 35 лет. В остальном семейный онкологический анамнез не отягощен (рис. 3). С учетом молодого возраста манифестации заболевания и множественного лейомиоматоза пациентка была направлена на молекулярно-генетическое тестирование мутаций в гене *FH* для верификации диагноза HLRCC.

Кровь забирали в вакуумную пробирку с консервантом ЭДТА. Выделение геномной ДНК из крови проводили с помощью набора ДНК-сорб-В (Некстбио, Россия). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) экзонов 1–10 гена *FH* выполняли с использованием опубликованных ранее праймеров и условий [9] в термоциклере C1000 (Bio-Rad, США).

Секвенирование по Сэнгеру полученных ПЦР-продуктов проводили с помощью набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific,

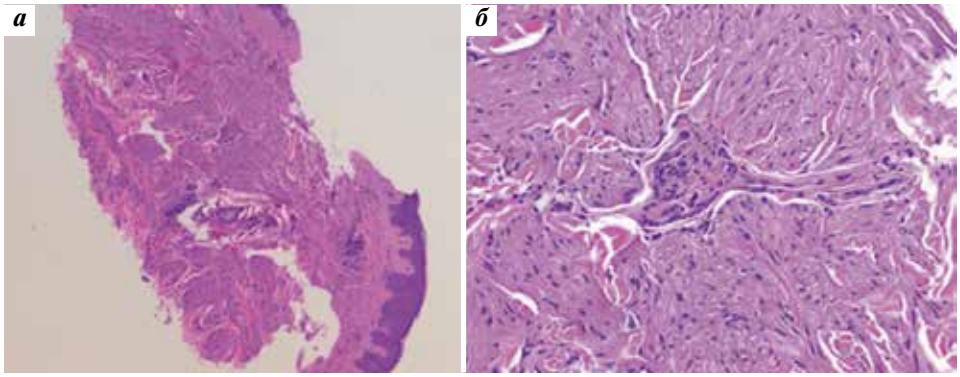



**Рис. 2.** *Трепанбиоптат узла лейомиомы кожи: а – в дерме расположен узел веретеноклеточной опухоли с четкой границей (окраска гематоксилином и эозином, ×50); б – опухоль формирует перпендикулярные пучки из клеток с признаками гладкомышечной дифференцировки и слабой ядерной атипией, очаги некроза и митотическая активность не обнаружены (окраска гематоксилином и эозином, ×200)*

**Fig. 2.** *Trepan biopsy of a skin leiomyoma: a – there is a spindle cell tumor with a clear border in the dermis (hematoxylin and eosin staining, ×50); б – the tumor forms perpendicular bundles of cells with features of smooth muscle cell differentiation and slight nuclear atypia, no foci of necrosis and mitotic activity were detected (hematoxylin and eosin staining, ×200)*

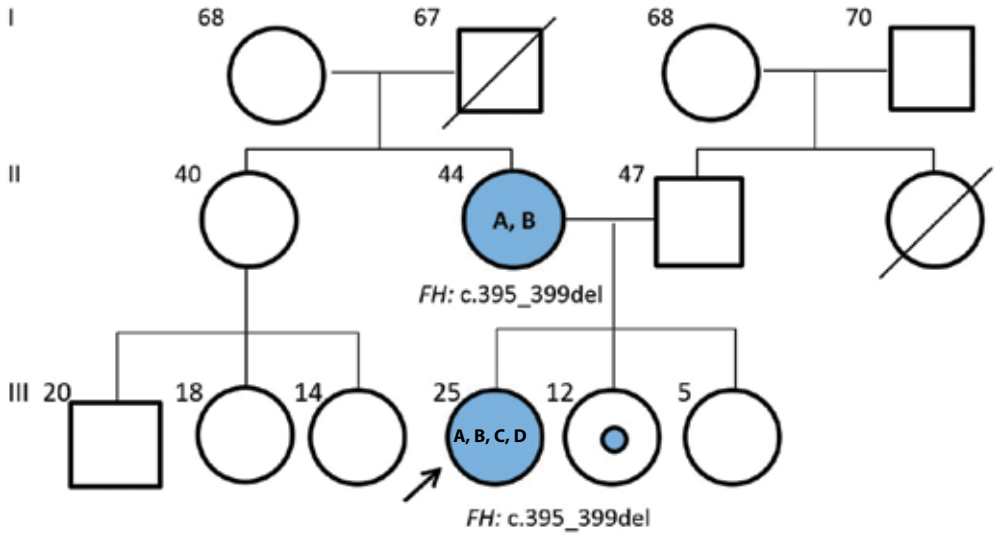



**Рис. 3.** *Клинико-генеалогический анализ. A – лейомиомы кожи; B – миома матки; C – папиллярный рак почки 2-го типа; D – феохромоцитома. Стрелкой указан пробанд (пациентка), рядом с членами семьи указан возраст (лет) на момент составления родословной*
**Fig. 3.** *Clinical/genealogical analysis. A – skin leiomyomas; B – uterine myomas; C – papillary renal cell carcinoma type 2; D – pheochromocytoma. The arrow indicates the proband (patient), age (years) is near the items at the time of counseling*

США). Предварительно обрабатывали ПЦР-продукты экзонуклеазой I из *Escherichia coli* и щелочной фосфатазой. Очистку флуоресцентно-меченых продуктов реакции осуществляли на колонках Centri-Sep Spin Columns того же производителя. Капиллярный электрофорез и детекцию фрагментов ДНК проводили в генетическом анализаторе 3500 (Thermo Fisher Scientific, США). Анализ хроматограмм секвенирования осуществляли с помощью программы Chromas v.2.6.6 (Technelysium, Австралия). Аннотацию выявленной герминальной мутации выполняли с использованием баз данных HGMD [10], ClinVar [11] и COSMIC [12]. Секвенирование по Сэнгеру экзонов 1–10 гена *FH* позволило идентифицировать в экзоне 4 мутацию c.395_399del (p.L132*) в гетерозиготном состоянии (рис. 4). Эта герминальная мутация ранее не была описана у пациентов с HLRCC. Идентичная ей соматическая мутация (номер COSM6957853) была обнаружена в одном случае РП при профилировании 10 тыс. почечно-клеточных карцином [13].

Выявленный в этой работе герминальный вариант p.L132* относится к вероятно патогенным инактивирующим нонсенс-мутациям, что позволило подтвердить диагноз HLRCC у обследованной нами пациентки. Риск передачи мутации в гене *FH* следующему поколению составляет 50 % в соответствии с аутосомно-доминантным типом наследования. С учетом семейного анамнеза, неполной пенетрантности и разного возраста манифестации заболевания было рекомендовано молекулярно-генетическое тестирование матери и сестер пациентки на наличие мутации c.395_399del (p.L132*) в гене *FH*. По результатам тестов мутация была выявлена у матери и сестры 12 лет, у другой сестры 5 лет на настоящий момент тест еще не проведен. При повторной консультации пациентке и родственникам-носителям мутации были даны рекомендации по клиническому наблюдению,

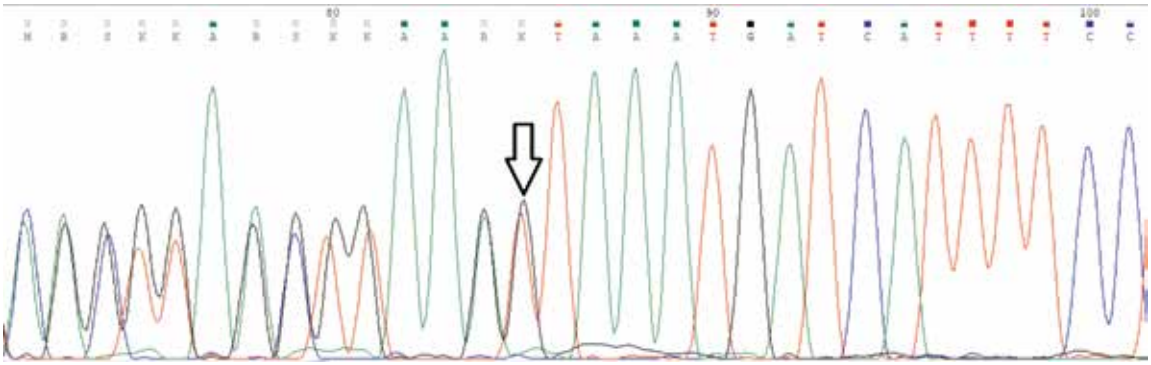


**Рис. 4.** *Секвенирование мутации c.395_399del (p.L132*) с обратного праймера, начало делеции в экзоне 4 гена FH показано стрелкой*
**Fig. 4.** *Sequencing of the c.395_399del (p.L132*) mutation with reverse primer, deletion start in exon 4 of FH is marked by arrow*

включая ежегодное проведение компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [14].

### Обсуждение

Молекулярно-генетическое исследование подтвердило HLRCC, что свидетельствует о сохраняющемся повышенном риске развития лейомиом, лейомиосарком в более позднем возрасте и РП в оставшейся почечной паренхиме у пациентки. Выбор резекции в пределах здоровой почечной паренхимы как метода удаления опухоли почки с учетом ее размера и локализации у пациентки представляется оправданным согласно рекомендациям по лечению пациентов с наследственным РП. Например, пациентов с наиболее изученной формой наследственного РП – синдромом Хиппеля–Линдау – ведут в рамках активного наблюдения и удаляют опухоли почки после достижения ими 3 см в диаметре путем резекции, аналогичный подход может быть использован у пациентов с наследственной папиллярной карциномой 1-го типа. Однако это неприменимо для более злокачественных первичных опухолей при других наследственных формах РП, в частности для рассматриваемого здесь случая папиллярного РП 2-го типа у пациентки с HLRCC, когда тактика хирургического лечения аналогична случаям спорадического РП [3, 4].

Результаты клинического и генетического обследования данной семьи демонстрируют клинический полиморфизм заболевания как по вариабельности симптомов, так и по времени манифестации – у пробанда наблюдается более раннее и более выраженное проявление симптомов заболевания, чем у ее матери. Выявление новых мутаций *FH* и описание клинических случаев HLRCC имеют большое значение для медицинских генетиков и онкологов. Такие работы помогают выявлять гено-фенотипические корреляции, классифицировать секвенированные герминальные варианты по степени их патогенности при выполнении прямой ДНК-диагностики HLRCC, описывать частоты мутаций *FH* в различных популяциях и странах (Южной Корее, Великобритании, Испании и других регионах) [6, 15, 16]. Отметим, что имеющаяся в анамнезе пациентки феохромоцитома ранее не была описана как характерный признак HLRCC, что не позволяет исключить спорадический характер этого новообразования. То же замечание касается диагностированных после 40 лет почечных кист у матери пациентки.

Большинство папиллярных карцином почки при HLRCC характеризуются гиперэкспрессией PD-L1, что делает их мишенями для иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, которые успешно были применены при HLRCC у пациентов с распространенным и метастатическим РП [17]. В частности, полный ответ был получен у пациента 49 лет с метастатическим HLRCC при применении комбинации ингибитора CTLA-4 ипилимумаба с ингибитором PD-1 ниволумабом [18]. Описаны примеры эффективной комбинированной иммунотерапии пембролизумабом и таргетным препаратом акситинибом у 46-летнего пациента с HLRCC на основании результатов исследования KEYNOTE-426 и рекомендаций Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) о препаратах в 1-й линии терапии распространенного РП [19], а также достигнутого ответа на комбинированную терапию ниволумабом и акситинибом у 65-летней пациентки в аналогичном клиническом случае HLRCC [20].

### Заключение

Таким образом, нами проведена генетическая диагностика, идентифицирована новая герминальная нонсенс-мутация *FH* и подтвержден диагноз HLRCC у пациентки 25 лет. По нашим данным, это первый опубликованный случай комплексной диагностики и консультирования пациента с HLRCC в России. В клинической картине заболевания присутствовали характерные признаки HLRCC в виде множественных лейомиом и папиллярного РП 2-го типа. Однако рассматриваемый семейный случай синдрома HLRCC с мутацией c.395_399del (p.L132*) в гене *FH* у членов родословной продемонстрировал широкий клинический полиморфизм заболевания по набору и выраженности клинических симптомов, что обусловливает необходимость мультидисциплинарного подхода к обследованию и лечению пациентов с HLRCC.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–24. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Gaur S., Turkbey B., Choyke P. Hereditary renal tumor syndromes: update on diagnosis and management. Semin Ultrasound CT MR 2017;38(1):59–71. DOI: 10.1053/j.sult.2016.10.002
3. Maher E.R. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. World J Urol 2018;36(12):1891–8. DOI: 10.1007/s00345-018-2288-5
4. Carlo M.I., Hakimi A.A., Stewart G.D. et al. Familial kidney cancer: implications of new syndromes and molecular insights. Eur Urol 2019;76(6):754–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.015
5. Ball M.W., Ricketts C.J. Complexities in estimating the true risk of hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma and the development of kidney cancer. Cancer 2020;126(16):3617–9. DOI: 10.1002/cncr.32915

6. Forde C., Lim D.H.K., Alwan Y. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: clinical, molecular, and screening features in a cohort of 185 affected individuals. Eur Urol Oncol 2020;3(6):764–72. DOI: 10.1016/j.euo.2019.11.002
7. Hansen A.W., Chayed Z., Pallesen K. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. Acta Derm Venereol 2020;100(1):adv00012. DOI: 10.2340/00015555-3366
8. Ooi A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research. Semin Cancer Biol 2020;61:158–66. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.10.016
9. Martinez-Mir A., Glaser B., Chuang G.S. et al. Germline fumarate hydratase mutations in families with multiple cutaneous and uterine leiomyomata. J Invest Dermatol 2003;121(4):741–4. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12499.x
10. Stenson P.D., Ball E.V., Mort M. et al. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. Hum Mutat 2003;21(6):577–81. DOI: 10.1002/humu.10212
11. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M. et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. Nucleic Acids Res 2018;46(D1):D1062–7. DOI: 10.1093/nar/gkx1153
12. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C. et al. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. Nucleic Acids Res 2019;47(D1):D941–7. DOI: 10.1093/nar/gky1015
13. Zehir A., Benayed R., Shah R.H. et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nat Med 2017;23(6):703–13. DOI: 10.1038/nm.4333
14. Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N. et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2022;20(1):71–90. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0001
15. Seo J.Y., Ahn J.Y., Keam B. et al. Genotypic and phenotypic characteristics of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome in Korean patients. Ann Lab Med 2021;41(2):207–13. DOI: 10.3343/alm.2021.41.2.207
16. Sanchez-Heras A.B., Castillejo A., Garcia-Diaz J.D. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome in Spain: clinical and genetic characterization. Cancers (Basel) 2020;12(11):3277. DOI: 10.3390/cancers12113277
17. Furuya M., Iribe Y., Nagashima Y. et al. Clinicopathological and molecular features of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer-associated renal cell carcinomas. J Clin Pathol 2020;73(12):819–25. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206548
18. Iribe Y., Furuya M., Shibata Y. et al. Complete response of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)-associated renal cell carcinoma to nivolumab and ipilimumab combination immunotherapy by: a case report. Fam Cancer 2021;20(1):75–80. DOI: 10.1007/s10689-020-00195-0
19. Feng D., Yang Y., Han P. et al. The preliminary outcome of the combination of immunotherapy and targeted therapy after recurrence and metastasis for hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer – a case report. Transl Androl Urol 2020;9(2):789–93. DOI: 10.21037/tau.2019.12.37
20. Yonese I., Ito M., Takemura K. et al. A case of metastatic hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome-associated renal cell carcinoma treated with a sequence of axitinib and nivolumab following cytoreductive nephrectomy. J Kidney Cancer VHL 2020;7(2):6–10. DOI: 10.15586/jkcvhl.2020.148

**Вклад авторов**
М.Г. Филиппова: медико-генетическое консультирование, участие в описании клинического случая и обсуждения;
Д.С. Михайленко: выполнение молекулярно-генетической диагностики, участие в написании всех разделов статьи, концептуализация исследования;
И.В. Самойленко: осмотр и ведение пациента, сбор анамнеза;
Ю.С. Сергеев, И.А. Файнштейн: проведение хирургического лечения;
Н.А. Козлов: патоморфологическое исследование новообразований;
Е.А. Алексеева: выполнение этапа секвенирования герминальной мутации.
**Authors' contributions**
M.G. Filippova: medical genetic counseling of the patient, participation in the description of the clinical case and discussion;
D.S. Mikhaylenko: performance of molecular genetic test, participation in the writing of all article sections, conceptualization of the study;
I.V. Samoylenko: examination and management of patient, anamnesis;
Yu.S. Sergeev, I.A. Fainstein: surgical treatment of the patient;
N.A. Kozlov: pathomorphological examination of neoplasms;
E.A. Alekseeva: performing the germline mutation sequencing run.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
М.Г. Филиппова / M.G. Filippova: https://orcid.org/0000-0002-1883-2214
Д.С. Михайленко / D.S. Mikhaylenko: https://orcid.org/0000-0001-9780-8708
И.В. Самойленко / I.V. Samoylenko: https://orcid.org/0000-0001-7150-5071
Ю.С. Сергеев / Yu.S. Sergeev: https://orcid.org/0000-0002-4193-1579
Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: https://orcid.org/0000-0003-3852-3969
И.А. Файнштейн / I.A. Fainstein: https://orcid.org/0000-0002-1647-9234
Е.А. Алексеева / E.A. Alekseeva: https://orcid.org/0000-0002-7035-1362

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена при частичной финансовой поддержке государственного задания Минобрнауки России.
**Funding.** The study was partially supported by state the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 12.02.2022. **Принята к публикации:** 06.06.2022.
**Article submitted:** 12.02.2022. **Accepted for publication:** 06.06.2022.

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-217-225

CC BY 4.0

# Медицинская, социальная и экономическая перспектива развития здравоохранения. Программа ранней диагностики и скрининга рака предстательной железы

**А.О. Леонова[1], Е.И. Копыльцов[1, 2], Б.Я. Алексеев[3, 4], И.А. Сихвардт[1, 2], Ю.Н. Юргель[1], О.В. Леонов[1, 2], В.А. Водолазский[1], И.А. Дурнев[1]**

*[1]БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;*
*[2]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет физической культуры и спорта»; Россия, 644009 Омск, ул. Масленникова, 144;*
*[3]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;*
*[4]Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11*

**Контакты:** Олег Владимирович Леонов *leonov_oleg@mail.ru*

**Цель исследования** – усовершенствовать методику диагностики и скрининга рака предстательной железы в целях раннего выявления злокачественных новообразований.
**Материалы и методы.** За период с 2005 по 2010 г. проанализированы численность и состав населения региона. Первичная диагностика рака предстательной железы в медицинских учреждениях региона приводила к выявлению местно-распространенных и генерализованных форм опухоли. Такие диагностические подходы необходимо оценивать как спонтанную диагностику, т. е. отсутствие систематизации, организации и контроля.
**Результаты.** Разработана и внедрена долгосрочная целевая Программа ранней диагностики и скрининга рака предстательной железы (далее – Программа). Модифицирован алгоритм диагностики рака предстательной железы для клинического применения. Скрининг начинается с забора анализа крови на определение уровня простатического специфического антигена, исследование проводится 1 раз в год. На первом этапе Программы повышение уровня простатического специфического антигена >10 нг/мл – показание для дополнительных диагностических мероприятий. Отличительной особенностью Программы является активное использование современных информационных технологий для реализации единой схемы маршрутизации онкологических пациентов, проведения мероприятий по раннему выявлению онкологических заболеваний, обеспечения оперативности и достоверности базы данных больных со злокачественными новообразованиями.
**Заключение.** Реализация долгосрочной целевой Программы ранней диагностики и скрининга рака предстательной железы позволит создать наиболее благоприятные условия для улучшения результатов диагностики, а в последующем и лечения больных раком предстательной железы.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, диагностика, заболеваемость, скрининг

**Для цитирования:** Леонова А.О., Копыльцов Е.И., Алексеев Б.Я. и др. Медицинская, социальная и экономическая перспектива развития здравоохранения. Программа ранней диагностики и скрининга рака предстательной железы. Онкоурология 2022;18(2):217–25. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-217-225

## Medical, social, and economic perspectives of health care development. Prostate Cancer Early Diagnosis and Screening Program

***A.O. Leonova[1], E.I. Kopyltsov[1, 2], B.Ya. Alekseev[3, 4], I.A. Sikhvardt[1, 2], Yu.N. Yurgel[1], O.V. Leonov[1, 2], V.A. Vodolazskiy[1], I.A. Durnev[1]***

*[1]Omsk Clinical Oncological Dispensary; Build. 1, 9 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;*
*[2]Siberian State University of Physical Education and Sports; 144 Maslennikova St., Omsk 644009, Russia;*

[3]*P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;*
[4]*Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia*

**Contacts:** Oleg Vladimirovich Leonov *leonov_oleg@mail.ru*

**Aim.** To improve diagnostics and screening of prostate cancer to ensure early detection of malignant tumors.
**Materials and methods.** We analyzed the population size and structure in the region in 2005–2010. The primary diagnostics of prostate cancer in regional healthcare institutions allowed the detection of locally advanced tumors and generalized cancer. Such diagnostic approaches can produce only accidental diagnosis since they lack proper systematization, organization, and control.
**Results.** We have developed and implemented into clinical practice a long-term Program for Prostate Cancer Early Diagnosis and Screening. It includes a diagnostic algorithm for prostate cancer that was modified for clinical use. Screening starts with the PSA blood test performed annually. Patients with PSA level >10 ng/mL should undergo additional diagnostic procedures. The Program implies active use of currently available information technologies to implement a unified routing scheme for cancer patients, execute measures for early cancer diagnosis, and warrant promptness and reliability of the cancer registry.
**Conclusion.** Implementation of the long-term Program for Prostate Cancer Early Diagnosis and Screening will help to improve prostate cancer diagnosis, and, therefore, treatment outcomes.

**Keywords:** prostate cancer, diagnostics, incidence, screening

**For citation:** Leonova A.O., Kopyltsov E.I., Alekseev B.Ya. et al. Medical, social, and economic perspectives of health care development. Prostate Cancer Early Diagnosis and Screening Program. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):217–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-217-225

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно более 10 млн человек заболевают раком, 6 млн умирают от него [1]. Рак предстательной железы (РПЖ) представляет собой сложную и многогранную проблему клинической онкологии [2]. Каждый год в мире регистрируют около 600 тыс. новых случаев РПЖ [3]. В США ежегодно заболевают около 200 тыс. мужчин, в странах Европейского союза – 85 тыс. [4]. В России в 2010 г. было выявлено более 26 тыс. новых случаев РПЖ, локализованный РПЖ составлял 44,8 %, в большем числе наблюдений (53,4 %) диагностировали местно-распространенную и диссеминированную формы [5]. Число заболевших РПЖ мужчин ежегодно увеличивается примерно на 3 %. По результатам прогнозирования, к 2030 г. заболеваемость РПЖ может вырасти вдвое по сравнению с сегодняшним днем [6]. По величине прироста показателя заболеваемости в России РПЖ занимал 1-е место в период 2000–2010 гг. (136,86 %). Интересно отметить, что удельный вес пациентов с РПЖ, выявленных активно в 2012 г., составлял 23,0 % от числа больных с впервые установленным диагнозом РПЖ [7]. Данный факт можно объяснить низкой информированностью населения, отсутствием единой системы ранней диагностики РПЖ. Эффективность лечения может существенно повыситься, если рак диагностируется на ранней стадии. Для диагностики рака на ранней бессимптомной стадии проводится скрининг – массовое использование доступных тестов, позволяющих выявить лиц с подозрением на рак, чтобы продолжить дальнейшее обследование и своевременно начать радикальное лечение [8].

**Цель исследования** – усовершенствовать методику диагностики и скрининга РПЖ в целях раннего выявления злокачественного новообразования.

## Материалы и методы

За период с 2005 по 2010 г. нами проанализированы численность и состав населения региона (табл. 1), изучен контингент больных РПЖ (табл. 2). Исследование проводили на основе уточненной базы данных регионального популяционного канцер-регистра, содержащего сведения в зоне своей ответственности и регистрации: использованы регистрационные карты онкологических больных, отчетные формы № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями», № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», учетные формы № 25/у «Медицинская карта амбулаторного больного».

Статистическую обработку результатов осуществляли с применением программы Statistica 8.0, прикладных программ MS Office, Excel 2003. При решении статистических задач принят уровень значимости $p \leq 0{,}05$.

## Результаты

За период с 2005 по 2010 г. отмечалось увеличение абсолютного числа больных с вновь выявленным РПЖ в среднем на 9,9 % ежегодно и, следовательно, прирост расчетных показателей с 28,3 в 2005 г. до 41,0 в 2010 г. на 100 тыс. мужского населения. За рассматриваемый период рассчитаны средние показатели стадирования:

**Таблица 1.** *Демографические показатели за 2005–2010 гг. в Омской области, n*

**Table 1.** *Demographic parameters of the population in the Omsk region for 2005–2010, n*

| Показатель<br>Parameter | 2005 г.<br>2005 | 2006 г.<br>2006 | 2007 г.<br>2007 | 2008 г.<br>2008 | 2009 г.<br>2009 | 2010 г.<br>2010 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Население Омской области<br>Population of the Omsk region | 2 046 635 | 2 034 590 | 2 025 626 | 2 017 997 | 2 014 135 | 2 012 092 |
| Женское население<br>Female population | 1 099 112 | 1 094 067 | 1 090 637 | 1 087 540 | 1 085 835 | 1 084 879 |
| Мужское население<br>Male population | 947 523 | 940 523 | 934 989 | 930 457 | 928 300 | 927 213 |
| Возрастные группы мужского населения, лет:<br>Age groups of the male population, years: | | | | | | |
| <20 | 258 595 | 248 820 | 240 309 | 232 302 | 225 306 | 221 590 |
| 20–39 | 302 302 | 306 388 | 310 177 | 314 961 | 320 904 | 323 736 |
| 40–49 | 164 254 | 159 377 | 154 450 | 148 255 | 141 878 | 136 260 |
| 50–59 | 110 342 | 118 057 | 122 576 | 126 045 | 130 604 | 133 720 |
| 60–69 | 64 876 | 60 027 | 58 067 | 57 625 | 56 396 | 57 067 |
| 70–79 | 40 218 | 40 408 | 40 980 | 41 686 | 42 466 | 43 084 |
| >80 | 6936 | 7446 | 8430 | 9583 | 10 746 | 11 756 |

**Таблица 2.** *Основные показатели заболеваемости раком предстательной железы и смертности от него за 2005–2010 гг. в Омской области*

**Table 2.** *Incidence and mortality of prostate cancer in the Omsk region in 2005–2010*

| Показатель<br>Parameter | 2005 г.<br>2005 | 2006 г.<br>2006 | 2007 г.<br>2007 | 2008 г.<br>2008 | 2009 г.<br>2009 | 2010 г.<br>2010 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Пациенты, взятые на учет в отчетном году, *n*<br>Patients registered during the year, *n* | 268 | 304 | 292 | 272 | 324 | 380 |
| Заболеваемость, на 100 тыс. населения<br>Incidence per 100,000 | 28,3 | 32,3 | 32,3 | 24,8 | 28,8 | 41,0 |
| Стадия, %:<br>Stage, %: | | | | | | |
| I–II | 25,0 | 22,4 | 18,6 | 15,5 | 18,6 | 26,0 |
| III | 51,1 | 55,9 | 57,0 | 57,8 | 55,0 | 55,5 |
| IV | 20,1 | 20,1 | 24,4 | 21,5 | 21,3 | 15,5 |
| не установлена<br>unknown | 3,8 | 1,6 | 0 | 5,2 | 5,1 | 3,0 |
| Морфологическая верификация диагноза, %<br>Morphological verification of the diagnosis, % | 86,6 | 89,8 | 90,7 | 86,1 | 90,4 | 94,3 |
| Пациенты, находящиеся на учете на конец года, *n*<br>Patients in the registry by the end of the year, *n* | 722 | 750 | 847 | 1189 | 1236 | 1377 |
| Пациенты, находящиеся на учете более 5 лет, *n*<br>Patients that have been in the registry for more than 5 years, *n* | 233 | 251 | 299 | 371 | 396 | 439 |
| Пациенты, находящиеся на учете более 5 лет, % к наблюдавшимся<br>Patients that have been in the registry for more than 5 years, % of all cases | 32,3 | 33,5 | 35,3 | 31,2 | 32 | 31,9 |
| Годичная летальность, %<br>Annual mortality, % | 22,8 | 18,1 | 15,1 | 17,9 | 12,4 | 19,2 |
| Пациенты, умершие в отчетном году, *n*<br>Patients died during the year, *n* | 134 | 120 | 153 | 125 | 144 | 161 |
| Смертность, на 100 тыс. населения<br>Mortality per 100,000 population | 14,1 | 12,8 | 17,0 | 12,4 | 14,2 | 17,4 |

локализованный РПЖ (стадии I–II) диагностирован в 21,0 % случаев, местно-распространенный РПЖ (стадия III) – более чем в половине случаев (55,4 %), диссеминированный опухолевый процесс (стадия IV) имел место у 20,5 % мужчин. Диагностика РПЖ в амбулаторных и поликлинических медицинских учреждениях региона обеспечивала в большинстве случаев выявление местно-распространенных и генерализованных форм РПЖ. Такие диагностические успехи в выявлении больных РПЖ необходимо оценивать как спонтанную диагностику, т.е. отсутствие какой-либо организации и контроля.

Заболевших РПЖ в возрастной группе до 39 лет не регистрировалось. Среди всех выявленных пациентов в среднем в 1,2 % наблюдений мужчины были в возрасте 40–49 лет. Значительный прирост заболевших (в 10 раз) наблюдался в возрастной группе 50–59 лет, составляя около 11,1 %. Максимальное число выявленных больных РПЖ встречалось в возрастных группах 60–69 и 70–79 лет, соответственно в среднем 29,7 и 45,5 % от общего числа заболевших мужчин. Проведенный ретроспективный анализ позволил достоверно обосновать и сформировать контингенты мужского населения, требующего мероприятий по диагностике РПЖ. Таким образом, ежегодно в регионе обоснованно обследование около 220–245 тыс. мужчин в возрасте старше 50 лет для исключения РПЖ (см. табл. 1).

Перед внедрением скрининговых тестов в систему медико-санитарной помощи мужчинам проведена оценка ожидаемой эффективности на основании ключевых критериев:

- РПЖ представляет важную проблему в мужской популяции региона;
- скрининг РПЖ целесообразен только в том случае, если существуют эффективные методы его лечения;
- выбран ключевой скрининговый тест;
- сформированы группы лиц с повышенным риском РПЖ и установлен оптимальный интервал между тестами.

Реформирование системы регионального здравоохранения реализуется в рамках постановления Правительства Омской области от 19.07.2010 № 140-п «Об утверждении долгосрочной целевой программы Омской области «Региональный проект «Онкология» на 2011–2015 годы» и постановления Правительства Омской области от 16.10.2013 № 265-п «Об утверждении государственной программы Омской области «Развитие здравоохранения Омской области» на период 2014–2020 гг.» В разделе «Оказание специализированной медицинской помощи мужскому населению Омской области» разработана, утверждена и выполняется Программа ранней диагностики и скрининга РПЖ (далее – Программа).

Цель Программы – активное выявление ранее не диагностированных и латентно текущих случаев РПЖ, в первую очередь локализованных форм, для повышения качества жизни и снижения экономических затрат на лечение, уменьшения смертности.

Задачи Программы:

- учет мужчин старше 50 лет, проживающих на территории Омской области;
- выявление отклонений от нормы в лабораторных показателях и состоянии нижних мочевыводящих путей и органов мужской половой системы;
- формирование групп риска по РПЖ в Омской области;
- своевременное направление пациентов к специалисту:
  – в плановом порядке,
  – в экстренном порядке.

Нами модифицирован алгоритм ранней диагностики и скрининга РПЖ для клинического применения (рис. 1). Скрининг РПЖ начинается с забора анализа крови на определение уровня простатического специфического антигена (ПСА). Исследования ПСА у мужчин, включенных в Программу, выполняли 1 раз в год. Проведение популяционного лабораторного обследования мужчин региона разбито на несколько последовательных этапов. На первом этапе повышение уровня ПСА в сыворотке крови >10 нг/мл при высоком риске развития РПЖ указывает на необходимость морфологической верификации диагноза. На втором этапе повышение уровня ПСА в «серой зоне» (в пределах 4–10 нг/мл) не исключает вероятность развития РПЖ и требует дифференциальной диагностики с оценкой соотношения серологических форм ПСА (свободный ПСА/общий ПСА) и пальцевым ректальным исследованием для отбора мужчин в группу риска с соотношением <15 %, которым необходима морфологическая верификация диагноза.

Основные инструменты раннего выявления РПЖ, а именно: определение уровня ПСА в сыворотке крови, пальцевое ректальное исследование и трансректальное ультразвуковое исследование нашли свое обязательное применение. Каждый метод диагностики РПЖ обладает как определенными достоинствами, так и недостатками, поэтому наиболее эффективным считаем применение диагностической триады (определение уровня ПСА, пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование). Скрининг РПЖ начинается с забора анализа крови на определение уровня ПСА. После получения результата проводится пальцевое ректальное исследование. При обнаружении изменений прибегают к трансректальному ультразвуковому исследованию.

Показаниями к выполнению пункционной биопсии предстательной железы служат:

- повышение уровня ПСА в сыворотке крови >10 нг/мл и/или соотношение свободный ПСА/общий ПСА <15 % вне зависимости от данных пальцевого ректального исследования;

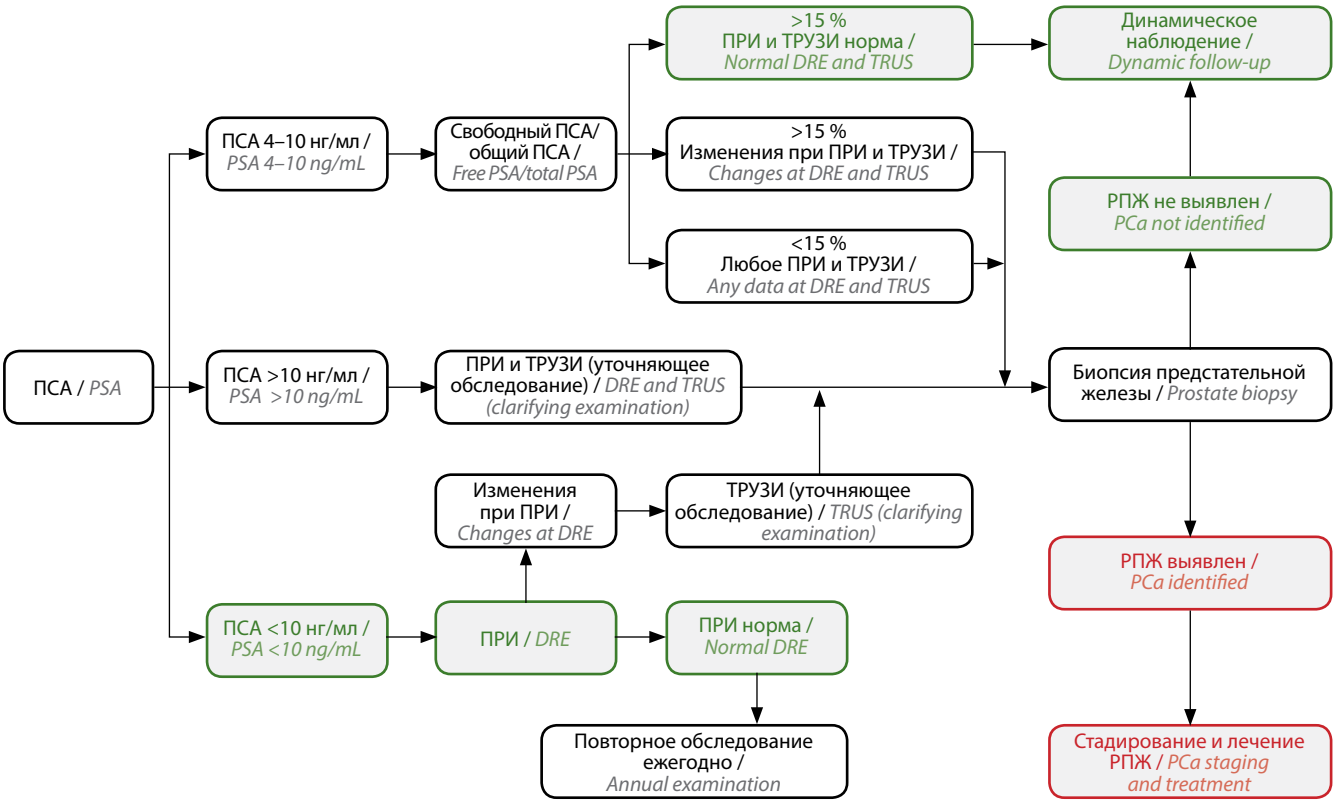



**Рис. 1.** *Модифицированный алгоритм ранней диагностики и скрининга РПЖ. РПЖ – рак предстательной железы; ПСА – простатический специфический антиген; ПРИ – пальцевое ректальное исследование; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование*
**Fig. 1.** *Modified algorithm for early diagnosis and screening of prostate cancer. PCa – prostate cancer; PSA – prostate specific antigen; DRE – digital rectal examination; TRUS – transrectal ultrasound*

- очаговое уплотнение в предстательной железе, определяемое при пальцевом ректальном исследовании;
- гипо- и/или изоэхогенная зона в предстательной железе, определяемая при трансректальном ультразвуковом исследовании.

Абсолютных противопоказаний к проведению диагностического поиска не существует, препятствием может служить только крайне тяжелое состояние больного. К относительным противопоказаниям для биопсии предстательной железы относятся активный воспалительный процесс в прямой кишке, кровотечение из прямой кишки, прием пациентом антикоагулянтов, наличие каловых масс в прямой кишке, острый простатит.

Оптимизировать работу медицинских учреждений Омской области в настоящее время позволяет развитие информационных технологий. Информатизация системы здравоохранения региона осуществляется в рамках единого информационного пространства, материальной основой которого является созданная ведомственная сеть передачи данных (ВСПД). ВСПД объединяет локальные вычислительные сети медицинских учреждений и обеспечивает транспорт различных типов информации между учреждениями по защищенным каналам связи. Дополнительная защита передаваемой информации обеспечивается установкой на всех рабочих местах программы VipNet. Таким образом, становятся доступными централизованный сбор, обработка, хранение и передача персонифицированной медико-социальной информации, а также внедрение современных телемедицинских технологий в деятельность учреждений здравоохранения. Составной частью единого информационного пространства региона является медицинская информационно-аналитическая система онкологической службы, представленная 3 основными блоками (рис. 2):

- популяционным канцер-регистром;
- госпитальной медицинской информационной системой «Базис» (свидетельство о государственной регистрации № 2014662604 от 04.12.2014);
- автоматизированным рабочим местом врача-онколога первичного онкологического кабинета (АРМ онколога) во всех лечебно-профилактических учреждения г. Омска и Омской области (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014613565 от 28.03.2014 и сертификат соответствия ГОСТ-Р № 0003947 от 30.09.2015).

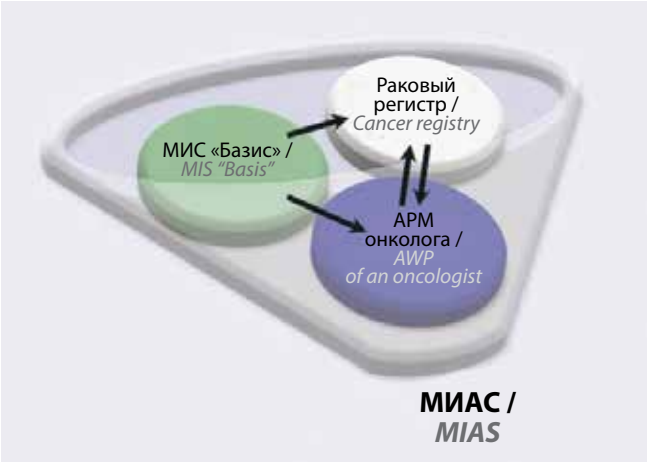



**Рис. 2.** *Медицинская информационно-аналитическая система (МИАС) онкологической службы региона. МИС – медицинская информационная система; АРМ онколога – автоматизированное рабочее место врача-онколога первичного онкологического кабинета*
**Fig. 2.** *Medical information and analytical system (MIAS) of the regional oncology service. MIS – medical information system; AWP of an oncologist – automated workplace of an oncologist*

Введенные в программу «АРМ онколога» данные из всех лечебно-профилактических учреждений города и области собираются в региональном онкологическом диспансере и доступны для анализа в централизованном отделе обработки информации (приоритетная справка № 202112089 от 15.07.2021).

## Обсуждение

Заболеваемость РПЖ с возрастом постепенно повышается: от 10 % среди мужчин в 5-й декаде жизни до 70 % в 8-й декаде [9]. РПЖ – болезнь второй половины жизни мужчин. Он редко наблюдается у мужчин моложе 40 лет [10]. Поэтому данный вид онкологической патологии имеет важное значение в большинстве развитых стран, где население стареет [11]. Скрининг РПЖ по уровню ПСА осуществляется в США и ряде других стран с 1990 г. [12]. Начиная с 50-летнего возраста уровень ПСА определяется 1 раз в год [13]. Одновременно проводится пальцевое ректальное исследование. В результате значительно возросли показатели заболеваемости РПЖ в странах, где этот скрининг осуществляют [14].

Голландской исследовательской группой в период с января 1989 г. по декабрь 1997 г. проведено популяционное исследование 2 когорт мужчин из 2 четко определенных географических регионов. Показатели 5- и 10-летней выживаемости были выше в когорте мужчин, подвергшихся скринингу, чем в клинически диагностированной (88,8 % против 52,4 % и 68,4 % против 29,6 % соответственно). Различия в общей выживаемости в пользу скрининговой популяции обусловлены ранней диагностикой, а также сдвигом стадии заболевания к локализованным формам [15].

Два крупных рандомизированных исследования (ERSPC и PLCO) не позволили членам рабочей группы рекомендовать определение уровня ПСА для раннего выявления РПЖ из-за большого количества неопределенностей [15, 16]. Полученные данные, т. е. неопределенности, указывают на противоречивые показатели в отношении снижения риска смерти от РПЖ. Однако ПСА-скрининг обоснован при желании пациента, высказанного после совместного тщательного обсуждения преимуществ и рисков с врачом [17]. Отрицательное и критическое отношение к скринингу РПЖ обусловлено выявлением клинически незначимых высокодифференцированных и неинвазивных опухолей предстательной железы у мужчин старшей и старческой возрастных групп, а также гипердиагностикой и гипертерапией РПЖ в мужской популяции [18].

В Свердловской области в период с 2005 по 2015 г. был реализован глобальный проект по профилактике злокачественных новообразований мочеполовых органов, который обеспечил улучшение ранней диагностики опухолевых процессов и снижение числа больных с запущенными стадиями онкоурологических заболеваний [19]. Работа медиков нашла административную и финансовую поддержку регионального руководства в виде постановления Правительства Свердловской области № 103-ПП от 14.02.2005. Для решения задач по охране здоровья организованы и оснащены 8 экспресс-диагностических урологических кабинетов (ЭДУК) в городах области и 1 ЭДУК в Свердловской областной клинической больнице № 1, подготовлены медицинские кадры и проведены учебные программы кафедрой урологии для лечебно-профилактических учреждений региона. В результате улучшилась доступность урологической помощи населению. Первичным диагностическим приемом было использование усовершенствованных и разработанных унифицированных анкет. Оптимизация диагностических процессов при реализации целевой программы обеспечивала совершенствование специализированной урологической помощи мужскому населению. Работа ЭДУК позволила в 6 раз увеличить число диагностированных онкоурологических заболеваний у мужчин в начальных стадиях. Особого внимания заслуживает ранняя диагностика РПЖ.

В Пензенской области с февраля 2008 г. по июнь 2010 г. проводилась региональная целевая программа «Мужское здоровье» по скринингу РПЖ [20]. Анализ крови на определение уровня ПСА выполнен 55103 мужчинам в возрасте от 45 до 70 лет, обратившимся в поликлиники и стационары области по поводу любого заболевания. В 10,7 % ($n$ = 5910) случаев результат оказался выше предела допустимой нормы (>4 нг/мл). Мультифокальная пункционная биопсия предстательной железы выполнена 1695 мужчинам. Диагноз РПЖ поставлен по результатам биопсии 737 пациентам.

При этом более высокий процент положительных результатов биопсии был получен онкологами (48,2 %) по сравнению с урологами (29,5 %). Динамика диагностики РПЖ указывает на двукратное повышение выявляемости РПЖ на ранних стадиях, когда возможно радикальное лечение, и наметившуюся тенденцию к уменьшению числа пациентов с местно-распространенными и генерализованными формами РПЖ. Авторским коллективом, состоящим как из онкологов, так и из урологов, сделан вывод о необходимости разработки программ ранней диагностики и скрининга РПЖ как одного из приоритетных направлений развития онкоурологии, позволяющего значительно улучшить результаты лечения этого заболевания.

В Республике Беларусь проведена пилотная Программа скрининга РПЖ в 2011–2012 гг. в 3 районах с наиболее развитой инфраструктурой и общей численностью населения 500 тыс. человек [21]. Определение уровня ПСА проведено 20786 мужчинам, у 1128 (5,4 %) мужчин уровень ПСА превысил 4 нг/мл (принят за пороговый). В результате улучшен показатель выявления локализованных (I–II стадии) форм заболевания РПЖ, составивший 68,6 %, по сравнению с 42,6 % в среднем по Республике Беларусь. Первичный результат Программы скрининга РПЖ в Республике Беларусь показал, что проблема гипердиагностики в республике неактуальна. Это связано с исходно низким уровнем ранней диагностики РПЖ и не может служить препятствием дальнейшему распространению скрининговых мероприятий.

Онкологической службой Челябинской области в 2013–2015 гг. проведен скрининг РПЖ на одном из промышленных предприятий региона при поддержке его руководства [22]. В исследуемую группу вошли 1019 сотрудников предприятия в возрасте от 40 до 75 лет, не имеющих клинических признаков заболевания предстательной железы. На первом этапе проводили забор капиллярной крови для полуколичественного быстрого определения уровня ПСА (тест ACON PSA). У 20 (1,96 %) мужчин установлено повышение уровня ПСА 3–10 нг/мл. На втором этапе скрининга выявленную группу риска ($n$ = 20) направляли на консультацию к урологу для детального обследования. В результате 7 мужчин остались под динамическим наблюдением с неопухолевой патологией и получили рекомендацию о ежегодном мониторинге уровня ПСА, у 13 (65 %) мужчин возникла необходимость в проведении биопсии предстательной железы. При гистологическом исследовании морфологического материала в 4 наблюдениях диагностирован локализованный РПЖ (T1N0M0). Всем первично выявленным онкологическим пациентам проведено радикальное лечение. Пациенты группы риска, у которых не был установлен диагноз РПЖ после биопсии, оставлены под динамическим наблюдением. По мнению онкологов Челябинской области, проведение скрининговых мероприятий в ограниченном контингенте может стать полезной опцией. Первый этап онкологического скрининга не требует привлечения узких специалистов и может выполняться обученным средним медицинским персоналом. Несомненным плюсом проведенной программы является выявление фоновых заболеваний РПЖ (простатической интраэпителиальной неоплазии) и других неонкологических патологических состояний предстательной железы.

Таким образом, проведение популяционного скрининга РПЖ обеспечивает увеличение абсолютного числа больных. При этом увеличивается число мужчин с ранними формами РПЖ, что позволяет провести радикальное лечение большему числу пациентов. В то же время снижается риск диагностики и развития местно-распространенного и метастатического РПЖ, и, соответственно, уменьшается смертность [23]. Результаты международных исследований, оценивающих эффективность скрининга РПЖ в Европе и США, невозможно полноценно экстраполировать на популяцию российских мужчин ввиду больших различий систем здравоохранения.

В современных условиях важнейшим является реформирование системы здравоохранения для выявления ранних форм злокачественных новообразований, в частности реформирование управления здравоохранения [24]. В последние годы широкое распространение получил термин «менеджмент» – деятельность по эффективному использованию материально-технических, финансовых, кадровых и других ресурсов в решении поставленных задач [25]. В социально-экономической системе теория управления посвящена приемам и методам анализа, прогнозу и возможностям регулирования деятельности различных общностей людей [26]. Важнейшим принципом управленческой деятельности в медицине является принцип централизации, который лежит в основе организационных форм управления. Преимущества централизованного управления [27]:

- ликвидация возможного дублирования различных мероприятий;
- возможность приведения к единому стандарту всех операций (мероприятий) в рамках организации;
- качественный контроль за деятельностью организации;
- наиболее эффективное использование кадров, оборудования, производственных площадей.

Процесс управления можно разделить на несколько этапов:

- сбор и обработка информации;
- анализ, систематизация полученных данных;
- постановка целей на этой основе;
- выбор метода управления, синтез алгоритма управления и прогнозирование результата;

- внедрение выбранного метода управления;
- оценка эффективности выбранного метода управления (на основе механизма обратной связи).

Конечной целью теории управления является универсализация, т.е. согласованность, оптимизация и наибольшая эффективность функционирования систем [28].

Мероприятия Программы не требуют создания дополнительных медицинских структур для ее выполнения, а опираются в первую очередь на существующие региональные медицинские подразделения (смотровые кабинеты, фельдшерско-акушерские пункты, приемы терапевта и т.д.), обеспечив их в достаточном количестве расходными материалами. Отличительной особенностью предложенной Программы является активное использование современных информационных технологий для реализации единой схемы маршрутизации онкологических пациентов, проведения мероприятий по раннему выявлению онкологических заболеваний, обеспечения оперативности и достоверности базы данных больных со злокачественными новообразованиями, выполнения мероприятий, связанных с диспансеризацией онкологических больных. Запланированные и проводимые мероприятия получили всестороннюю поддержку регионального руководства во главе с губернатором области и закреплены постановлением Правительства Омской области № 140-п от 19.07.2010 [29]. Решение проблемы мужского здоровья – задача не только медицинская, но и государственная, поскольку за увеличением онкоурологической заболеваемости следует рост смертности и инвалидизации мужского населения.

### Заключение

Реализация долгосрочной целевой Программы ранней диагностики и скрининга РПЖ позволяет создать наиболее благоприятные условия для улучшения результатов диагностики, а в последующем и лечения больных РПЖ на территории Омской области.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Geneva: World Health Organization, 2014. 114 p.
2. Taitt H.E. Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. Am J Mens Health 2018;12(6):1807–23. DOI: 10.1177/1557988318798279
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70(1):7–30. DOI: 10.3322 / caac.21590
4. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. World J Oncol 2019;10(2):63–89. DOI: 10.14740/wjon1191
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. 188 с. [State of oncological care in Russia in 2010. Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGU "MNIOI im. P.A. Gertsena" Minzdravsotsrazvitiya Rossii, 2011. 188 p. (In Russ.)].
6. Vickers A.J. Prediction models in cancer care. CA Cancer J Clin 2011;61(5):315–26. DOI: 10.3322/caac.20118
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 231 с. [State of oncological care in Russia in 2012. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU "MNIOI im. P.A. Gertsena" Minzdrava Rossii, 2013. 231 p. (In Russ.)].
8. Guide to cancer early diagnosis. Geneva: World Health Organization, 2018. 38 p.
9. Bray F., Ferley F., Soerjomataram I. et. al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–24. DOI: 10.3322/caac.21492
10. Rundle A., Neckerman K.M., Sheehan D. et al. A prospective study of socioeconomic status, prostate cancer screening and incidence among men at high risk for prostate cancer. Cancer Causes Control 2013;24(2):297–303. DOI: 10.1007/s10552-012-0108-6
11. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24
12. Patel N.H., Bloom J., Hillelsohn J. et al. Prostate cancer screening trends after United States preventative services task force guidelines in an underserved population. Health Equity 2018;2(1): 55–61. DOI: 10.1089/heq.2018.0004
13. Carter H.B., Albertsen P.C., Barry M.J. et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol 2013;190(2):419–26. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.119
14. Hsing A.W., Chokkalingam A.P. Prostate cancer epidemiology. Front Biosci 2006;11: 1388–413. DOI: 10.2741/1891
15. Postma R., Schröder F.H., van Leenders G.J.L.H. et. al. Cancer detection and cancer characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) – section Rotterdam. A comparison of two rounds of screening. Eur Urol 2007;52(1):89–97. DOI: 10.1016 / j. eururo.2007.01.030
16. Preventive Services Task Force (Moyer Va. U.S.). Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2012;157(2):120–34. DOI: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459
17. Brett A.S., Ablin R.J. Prostate-cancer screening – what the US Preventive Services Task Force left out. N Engl J Med 2011;365(21):1949–51. DOI: 10.1056/NEJMp1112191
18. Fenton J.J., Weyrich M.S., Durbin S. et al. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2018;319(18):1914–31. DOI: 10.1001/jama.2018.3712
19. Журавлев В.Н., Баженов И.В., Зырянов А.В. и др. Организация ранней диагностики онкоурологических заболеваний в Свердловской области. Онкоурология 2009;5(1):71–5.

[Zhuravlev V.N., Bazhenov I.V., Zyryanov A.V. et al. Organization of early diagnosis of oncourological diseases in the Sverdlovsk region. Onkourologiya = Cancer Urology 2009;5(1):71–5. (In Russ.)].
20. Енгалычев Ф.Ш., Миронов М.А., Галкина Н.Г. и др. Результаты целевой программы скрининга рака предстательной железы в Пензенской области. Онкоурология 2012;8(1):62–5. [Engalychev F.S., Mironov M.A., Galkina N.G. et al. Results of a goal-oriented prostate cancer screening program in the Penza region. Onkourologiya = Cancer Urology 2012;8(1):62–5. (In Russ.)].
21. Красный С.А., Тарендь Д.Т., Семенов С.А. Результаты скрининга рака предстательной железы и проблема гипердиагностики заболевания в Республике Беларусь. Онкоурология 2016; 12(1):58–62. [Krasnyi S.A., Tarend D.T., Semenov S.A. The results of prostate cancer screening and the problem of the hyperdiagnosis of the disease in the Republic of Belarus. Onkourologiya = Cancer Urology 2016; 12(1):58–62. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-58-62
22. Важенин А.В., Карнаух П.А., Киприянов Е.А. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы на примере контингента сотрудников предприятия в Российской Федерации. Тюменский медицинский журнал 2015;17(3):16–9. [Vazhenin A.V., Karnaukh P.A., Kipriyanov E.A. et al. Early diagnosis of prostate cancer on the example of the contingent of employees of an enterprise in the Russian Federation. Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal 2015;17(3): 16–9. (In Russ.)].
23. Heidenreich A., Abrahamsson P.A., Artibani W. et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology Recommendation. Eur Urol 2013;64(3):347–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.051
24. Данилов А.И., Бизенков А.С. Реформирование системы здравоохранения в современной России. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2019;18(1):202–5. [Danilov A.I., Bizenkov A.S. Health care system reforming in modern Russia. Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy 2019;18(1):202–5. (In Russ.)].
25. Новиков Д.А. Теория управления организационными системами. 2-е изд. М.: Физматлит, 2007. 584 с. [Novikov D.A. The theory of management of organizational systems. 2nd edn. Moscow: Fizmatlit, 2007. 584 p. (In Russ.)].
26. Spurgeon P., Mazelan P., Barwell F. A management control approach to monitor large-scale change: an illustration in the context of reconfiguration. Health Serv Manage Res 2011;24(1):19–28. DOI: 10.1258/hsmr.2010.010010
27. Управление персоналом организации. Под ред. А.Я. Кибанова. М.: Инфра-М, 2011. 304 с. [Organization personnel management. Ed.: A.Ya. Kibanov. Moscow: Infra-M, 2011. 304 p. (In Russ.)].
28. Шапиро С.А., Шатаева О.В. Основы управления персоналом в современных организациях. М.: ГроссМедиа, РОСБУХ, 2008. 468 с. [Shapiro S.A., Shataeva O.V. Fundamentals of human resource management in modern organizations. Moscow: GrossMedia, ROSBUKH, 2008. 468 p. (In Russ.)].
29. Постановление Правительства Омской области от 19 июля 2010 года № 140-п «Об утверждении долгосрочной целевой программы Омской области «Региональный проект «Онкология» на 2011–2015 годы». [Decree of the Government of the Omsk Region dated July 19, 2010 № 140-п "On the approval of the long-term target program of the Omsk Region "Regional project "Oncology" for 2011–2015". (In Russ.)].

**Вклад авторов**
А.О. Леонова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Е.И. Копыльцов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Б.Я. Алексеев: координация и разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
И.А. Сихвардт: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Ю.Н. Юргель, И.А. Дурнев: получение данных для анализа;
О.В. Леонов: координация и разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
В.А. Водолазский: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа.

**Authors' contributions**
A.O. Leonova: review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, article writing;
E.I. Kopyltsov: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
B.Ya. Alekseev: coordination and developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
I.A. Sikhvardt: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
Yu.N. Yurgel, I.A. Durnev: obtaining data for analysis;
O.V. Leonov: coordination and developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
V.A. Vodolazskiy: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
А.О. Леонова / A.O. Leonova: https://orcid.org/0000-0001-9938-7038
Е.И. Копыльцов / E.I. Kopyltsov: https://orcid.org/0000-0003-3165-9118
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: https://orcid.org/0000-0002-3398-4128
И.А. Сихвардт / I.A. Sikhvardt: https://orcid.org/0000-0001-9072-7702
Ю.Н. Юргель / Yu.N. Yurgel: https://orcid.org/0000-0002-9845-9383
О.В. Леонов / O.V. Leonov: https://orcid.org/0000-0001-6667-7135
В.А. Водолазский / V.A. Vodolazskiy: https://orcid.org/0000-0002-6839-5411
И.А. Дурнев / I.A. Durnev: https://orcid.org/0000-0002-4958-388X

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.
**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 23.11.2021. **Принята к публикации:** 24.04.2022.
**Article submitted:** 23.11.2021. **Accepted for publication:** 24.04.2022.

РЕЗОЛЮЦИЯ

**DOI:** 10.17650/1726-9776-2022-18-2-226-228

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Резолюция по итогам совета экспертов на тему «Современные возможности лечения уротелиального рака». Онкоурология 2022;18(2):226–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-226-228

**For citation:** Resolution of the expert council "Modern options for the treatment of urothelial cancer". Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):226–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-226-228

# Резолюция по итогам совета экспертов на тему «Современные возможности лечения уротелиального рака»

***14 марта 2022 г.***

Уротелиальный рак (УР) – распространенная злокачественная опухоль. Частота выявления заболевания на поздних стадиях опухолевого процесса, являющихся показанием к системной противоопухолевой терапии, остается высокой. Несмотря на существенный прогресс в области лекарственного лечения распространенного УР, прогноз у пациентов с нерезектабельными местно-распространенными и метастатическими формами заболевания остается неудовлетворительным [1].

Ретроспективный анализ данных 246 российских пациентов с распространенным УР (2017–2018 гг.) показал, что частота проведения 1-й линии противоопухолевой терапии составляет 37 %. Медиана общей выживаемости всех больных, включенных в исследование, составила 7 мес, пациентов, которые не получили лечения, – 3 мес, больных, которым проводилась системная терапия, в том числе с включением ингибиторов PD-(L)1, – 21 мес [2].

Низкая частота назначения 1-й линии противоопухолевой терапии пациентам с нерезектабельным местно-распространенным и метастатическим УР обусловлена высокой долей больных с низким соматическим статусом, хронической болезнью почек, обусловленной нарушением оттока мочи из верхних мочевых путей и мочевой инфекцией, персистирующими кровотечениями и анемией, неспособных перенести лекарственное лечение. Необходимость коррекции симптомов заболевания до назначения системной терапии приводит к увеличению периода ожидания лечения. При этом старт химиотерапии 1-й линии с отсрочкой на 1 мес значимо ухудшает прогноз пациентов с УР [3]. По мнению экспертов, частичным решением данной проблемы может стать организация мультидисциплинарных команд (онкоуролог/уролог, химиотерапевт, радиотерапевт), способных быстро и скоординированно организовать преемственную медицинскую помощь данной категории пациентов в рамках одного онкологического учреждения.

Текущие рекомендации Минздрава России, регламентирующие лекарственную терапию местно-распространенного и метастатического УР, сходны с рекомендациями большинства международных профессиональных сообществ [4–6]. Так, выбор режима терапии 1-й линии определяется наличием противопоказаний к назначению химиотерапии на основе цисплатина или карбоплатина и наличием экспрессии PD-L1. Предпочтительной опцией для 1-й линии терапии являются комбинированные режимы химиотерапии, основанные на цисплатине (для пациентов без противопоказаний к назначению данного препарата) или карбоплатине (для пациентов с противопоказаниями к цисплатину, без противопоказаний к карбоплатину и без гиперэкспрессии PD-L1 в опухоли), а также иммунотерапия атезолизумабом (для пациентов с противопоказаниями к цисплатину, без противопоказаний к карбоплатину с гиперэкспрессией PD-L1 в опухоли). Рассматривается вопрос о введении в рекомендации показаний к иммунотерапии в качестве 1-й линии лечения пациентов с противопоказаниями к любой химиотерапии независимо от экспрессии PD-L1. Тем не менее в настоящее время с целью выбора кандидатов для иммунотерапии PD-L1-тестирование показано всем пациентам с противопоказаниями к цисплатину. По некоторым данным, режимы, основанные на карбоплатине, менее эффективны по сравнению с комбинациями, содержащими цисплатин [7]. Поэтому цисплатинсодержащие схемы считаются наиболее эффективными, но и более токсичными, чем режимы на основе карбоплатина. Противопоказания к карбоплатину, заимствованные из исследования EORTC 30986 (PS ECOG >2, или скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м$^2$, или PS ECOG 2 и скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м$^2$)

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

[8–10], являются относительными. В связи с этим режимы, основанные на карбоплатине, должны рассматриваться как возможная опция для лечения пациентов без выраженного снижения функции костного мозга.

**Больным, достигшим полного, частичного ответа или стабилизации опухолевого процесса после проведения не менее 4 циклов химиотерапии, основанной на цисплатине и карбоплатине, резервируется поддерживающая иммунотерапия авелумабом.** Назначение авелумаба после химиолучевой терапии пациентам с местно-распространенными опухолями, получавшими цитостатики только в радиомодифицирующих режимах, на сегодняшний день не изучено [11].

Данная рекомендация основана на положительных результатах рандомизированного исследования III фазы Javelin Bladder 100, сравнивавшего поддерживающую иммунотерапию авелумабом и наилучшую поддерживающую терапию у пациентов с распространенным УР, достигших контроля над опухолью (полный, частичный ответ или стабилизация) после 4–6 циклов химиотерапии, основанной на препаратах платины [11]. Биологическим основанием применения поддерживающей иммунотерапии после цитостатиков является увеличение интенсивности презентации опухолевых антигенов, поступающих в периферические лимфоидные органы из разрушенных химиопрепаратами опухолевых клеток. Поддерживающая терапия авелумабом значимо увеличивала общую выживаемость пациентов. Также в исследовании продемонстрировано преимущество беспрогрессивной выживаемости в группе авелумаба независимо от ранее достигнутого эффекта химиотерапии и статуса PD-L1. Авелумаб показал благоприятный профиль безопасности. У пациентов, получавших авелумаб в течение 2 лет и более, частота и профиль нежелательных явлений не изменились [12, 13].

Результаты поддерживающей терапии авелумабом не зависели от числа курсов предшествующей химиотерапии и режима химиотерапии (гемцитабин + цисплатин и гемцитабин + карбоплатин). Эксперты предположили, что при отсутствии продолжающегося ответа на лечение целесообразно ограничиться 4 циклами химиотерапии до назначения поддерживающего лечения авелумабом. В настоящее время проводится клиническое исследование DISCUS, направленное на сравнение эффективности поддерживающей терапии авелумабом после 3 и 6 циклов химиотерапии, основанной на препаратах платины [14].

В исследовании Javelin Bladder 100 лечение проводилось до прогрессирования или непереносимой токсичности. Тем не менее оптимальная длительность поддерживающей терапии авелумабом неизвестна. Эксперты не пришли к единому мнению по поводу отмены препарата у пациентов с полным ответом длительностью 2 года и более.

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Таким образом, совет экспертов высказал мнение о необходимости интенсификации усилий, направленных на увеличение частоты проведения 1-й линии терапии пациентам с распространенным УР, включая химиотерапию, основанную на препаратах платины. Использование поддерживающей терапии авелумабом у больных, достигших контроля над опухолью, способно изменить прогноз этой тяжелой категории пациентов. **Препарат авелумаб включен в проект Национальных клинических рекомендаций по лечению уротелиального рака Минздрава России в 2022 г., который находится на стадии утверждения Минздравом России.**

## СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

**Председатели:**

**Алексеев Борис Яковлевич,** *д.м.н., профессор, ученый секретарь Российского общества онкоурологов, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)*

**Матвеев Всеволод Борисович,** *член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)*

**Носов Дмитрий Александрович,** *д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения противоопухолевой терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва)*

**Приглашенный иностранный эксперт:**

**Профессор Энрике Гранде,** *директор медицинских онкологических программ и лидер клинических испытаний в онкологическом центре MD Anderson (Мадрид, Испания)*

**Участники совета экспертов:**

**Волкова Мария Игоревна,** *д.м.н., профессор, член правления Российского общества онкоурологов, ведущий научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)*

**Головащенко Максим Петрович,** *к.м.н., научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)*

**Гриднева Яна Владимировна,** *к.м.н., врач-онколог урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)*

**Измайлов Адель Альбертович,** *д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО, главный врач ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (Уфа)*

**Калпинский Алексей Сергеевич,** *к.м.н., член правления Российского общества онкоурологов, старший научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)*

**Нюшко Кирилл Михайлович,** *д.м.н., профессор, онколог-уролог, член правления Российского общества онкоурологов, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)*

**Носов Александр Константинович,** *к.м.н., доцент, член правления Российского общества онкоурологов, старший научный сотрудник, заведующий хирургическим отделением онкоурологии и общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург)*

**Тимофеев Илья Валерьевич,** *к.м.н., директор Бюро по изучению рака (Россия), член Международного комитета ASCO (США), член научного комитета Колледжа Европейской школы онкологии (ESCO)*

**Усынин Евгений Анатольевич,** *д.м.н., член правления Российского общества онкоурологов, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск)*

ЛЬВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. SEER Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html.
2. Petkau V., Zukov R., Alekseeva G., Mazhbich M. The association of access to systemic therapy and overall survival in metastatic bladder cancer in Russia: an analysis of URRU register. J Clin Oncol 2021;39(28_suppl):88. DOI: 10.1200/JCO.2020.39.28_suppl.88
3. Valderrama B.P., Castellano D., Marín Á.P. et al. Phase II multicenter, randomized study to evaluate efficacy and safety of avelumab with carboplatin/gemcitabine (CG) *vs* CG alone in patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma (mUC) who are ineligible to receive cisplatin-based therapy ("INDUCOMAIN"). ESMO 2020 virtual congress. Ann Oncol 2020;31.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. V1.2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf.
5. Powles T., Bellmunt J., Comperat E. et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022;33(3):244–58. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.11.012
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Уротелиальная карцинома». Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/526_1. [Ministry of Health of Russia. Clinical Guidelines "Urothelial carcinoma". Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/526_1. (In Russ.)].
7. Dogliotti L., Cartenì G., Siena S. et al. Gemcitabine plus cisplatin *versus* gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. Eur Urol 2007;52(1):134–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.12.029
8. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 2012;30(2):191–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571
9. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II – results of EORTC study 30986. J Clin Oncol 2009;27(33):5634–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4924
10. Gupta S., Sonpavde G., Grivas P. et al. Defining "platinum-ineligible" patients with metastatic urothelial cancer (mUC). ASCO 2019, suppl 451. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.451.
11. Powles T. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Eng J Med 2020;383(13):1218–30.
12. Grivas P. Pd10-02 avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: long-term follow-up results from the Javelin Bladder 100 trial. J Urol 2022;207 (Suppl 5):e183.
13. Powles T., Voog E., Park S.H., Caserta C. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long-term follow-up results from the Javelin Bladder 100 trial. J Clin Oncol 2022;40(6_suppl):487. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.487
14. Clinical trials for 2021-001975-17. Available at: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001975-17.

**Статья поступила:** 29.04.2022. Принята к публикации: 09.06.2022.
**Article submitted:** 29.04.2022. **Accepted for publication:** 09.06.2022.